ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

ТОКСИКОЛОГИЈА

СЛОБОДАН М. ЈАНКОВИЋ

КРАГУЈЕВАЦ, 2019.

Токсикологија

Аутор:
проф. др Слободан Јанковић

Рецензенти:

проф. др Јасмина Миловановић
проф. др Марина Костић

Издавач:
Факултет медицинских наука, Крагујевац

Лектор и коректор:
Љиљана Јанковић

Технички уредник:
Милош Стојановић

Штампа:

Тираж:
300

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

615.9(075.8)

ЈАНКОВИЋ, Слободан М., 1961-
Токсикологија / Слободан М. Јанковић. - Крагујевац : Факултет
медицинских наука, 2019 (Крагујевац : Интерпринт). - 155 стр. : илустр. ;
24 cm
Тираж 300. - Библиографија: стр. 147-155.

ISBN 978-86-7760-130-0

а) Токсикологија
COBISS.SR-ID 271067404

Одлуком Издавачке комисије Факултета медицинских наука у Крагујевцу од 28.11.2018. године, ова књига се штампа као уџбеник за Токсикологију на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

САДРЖАЈ

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ 1

ПОСТУПАК СА ОТРОВАНИМ 2

ОТРОВИ КОЈИ ДЕЛУЈУ НА РЕЦЕПТОРЕ ЗА ЕНДОГЕНЕ НЕУРОТРАНСМИТЕРЕ ИЛИ ХОРМОНЕ, ИЛИ НА МЕХАНИЗМЕ ЊИХОВОГ ТРАНСПОРТА ИЛИ РАЗГРАДЊЕ 9

ДОМОИЧНА КИСЕЛИНА – ТРОВАЊЕ КОЈЕ ИЗАЗИВА АМНЕЗИЈУ 9
ТОКСИН КОЛЕРЕ 9
ТОКСИН ПЕРТУСИСА 10
ТОКСИН ТЕТАНУСА 11
ТОКСИН БОТУЛИНУСА 11
АТРОПИН И СКОПОЛАМИН 12
МУСКАРИН 14
ЕФЕДРИН И ДРУГИ СИМПАТОМИМЕТИЦИ 14
КАПСАИЦИН 16
ЕМЕТИН 16
КУРАРЕ 17
СТРИХНИН 18
КОКАИН 20
ПСИЛОЦИБИН 21
ТРОВАЊЕ АРИЛЦИКЛОХЕКСИЛАМИНИМА 22
ЕРГОТ АЛКАЛОИДИ 23
ОПИОИДИ 24
НИКОТИН 26
АКУТНО ТРОВАЊЕ ИМИДАКЛОПРИДОМ 27
ТРОВАЊЕ БИЉКОМ „ШПАНСКА МЕТЛА“ (ЛАТИНСКИ SPARTIUM JUNCEUM) 27
ОРГАНОФОСФАТИ 28
ТРОВАЊЕ УГЉОВОДОНИЦИМА 29
АЛФА ТУЈОН 34
АРЕКОЛИН, АРЕКАИДИН, ГУАВАЦИН И ГУАВАКОЛИН 35
МИРИСТИЦИН 35
ГЛУФОСИНАТ 36
ХИСТАМИН ИЗ ХРАНЕ 37
ГЛУТАМАТ ИЗ ХРАНЕ 38
ТРИЦИКЛИЧНИ АНТИДЕПРЕСИВИ 38
БЛОКАТОРИ ПРЕУЗИМАЊА СЕРОТОНИНА 40
ХЕТЕРОЦИКЛИЧНИ АНТИДЕПРЕСИВИ 41
ИНХИБИТОРИ МОНОАМИНООКСИДАЗЕ 41
БЕНЗОДИАЗЕПИНИ 42
ПРЕГАБАЛИН 43
БАРБИТУРАТИ 44
БЕТА БЛОКАТОРИ 45

ОТРОВИ КОЈИ ДЕЛУЈУ НА ЈОНСКЕ КАНАЛЕ НА МЕМБРАНАМА ЋЕЛИЈА ЕКСЦИТАБИЛНИХ ТКИВА ИЛИ НА ЕНЗИМЕ КОЈИ ОДРЖАВАЈУ МЕМБРАНСКИ ПОТЕНЦИЈАЛ..46

ТЕТРОДОТОКСИН..46
КАРДИОТОНИЧКИ ГЛИКОЗИДИ 47
БАТРАХОТОКСИН..49
АКОНИТИН 50
ОРГАНОХЛОРНИ ИНСЕКТИЦИДИ 51
ПИРЕТРИНИ 52
ЦИГВАТОКСИН...53
САКСИТОКСИН...53
БРЕВЕТОКСИН..54
АНТИАРИТМИЦИ 55
ТРОВАЊЕ БРОМИДИМА 57
ТРОВАЊЕ ЛИТИЈУМОМ 58

ОКСИДАЦИОНА СРЕДСТВА 59

ПАРАЦЕТАМОЛ 59
ЕУГЕНОЛ...60
ПУЛЕГОН И МЕНТОФУРАН 61
АНИЛИН 62
ДИМЕТИЛАНИЛИН, НИТРОАНИЛИН И ТОЛУИДИН 63
НИТРОБЕНЗЕН 64
ПАРАКВАТ И ДИКВАТ...65
АЗОТ-ДИОКСИД И ОЗОН 66
АРИСТОЛОХИЧНЕ КИСЕЛИНЕ 66
НАТРИЈУМ ХЛОРАТ 68
НАФТАЛЕН 68
ПАРАДИХЛОРОБЕНЗЕН 69
ПРОПАНИЛ 70

КАУСТИЧНА/ДЕНАТУРИШУЋА СРЕДСТВА 71

ТРОВАЊЕ КИСЕЛИНАМА И БАЗАМА 71
СУМПОР ДИОКСИД...73
БОЈНИ ОТРОВИ ПЛИКАВЦИ..74
ХЛОРНИ ГАС...75
ФОЗГЕН 76
ЕТИЛЕН ОКСИД...77
АМОНИЈАК У ГАСОВИТОМ СТАЊУ (NH_3) 78
ХЛОРАМИНИ...78
МЕТИЛ ИЗОЦИЈАНАТ...79
ФЕНОЛИ И КРЕЗОЛИ..79
ПИРОЛИЗИДИНСКИ АЛКАЛОИДИ 81
МЕТИЛ БРОМИД...81
1,3 – ДИХЛОРОПРОПЕН...82
ХЛОРХЕКСИДИН 83
ВОДОНИК ПЕРОКСИД 84
БОРНА КИСЕЛИНА 85
КАЛИЈУМ ПЕРМАНГАНАТ..86

ЈОД, ЈОДИДИ И ЈОДОФОРЕ 86
ФОРМАЛДЕХИД 87
ГЛУТАРАЛДЕХИД 88
ТРОВАЊЕ ДЕТЕРЏЕНТОМ ЗА ПРАЊЕ ВЕША ИЗ КАПСУЛА ЗА КУЋНУ УПОТРЕБУ 88
ТРОВАЊЕ УКРАСНОМ КУЋНОМ БИЉКОМ „АДАМ“, ЛАТИНСКИ НАЗИВ „ALOCASIA ODORA“ 89
ТРОВАЊЕ УКРАСНОМ КУЋНОМ БИЉКОМ „ДИФЕНБАХИЈА“, ЛАТИНСКИ НАЗИВ „DIEFFENBACHIA“ 89
ТРОВАЊЕ УКРАСНОМ КУЋНОМ БИЉКОМ „ФИЛОДЕНДРОН“, ЛАТИНСКИ НАЗИВ „PHILODENDRON“ 90

ТЕШКИ МЕТАЛИ 90

ОЛОВО 90
ЖИВА 91
АРСЕН 92
БЕРИЛИЈУМ 93
ТАЛИЈУМ 94
ГВОЖЂЕ 94
МАНГАН 96
БАРИЈУМ 97
ГРОЗНИЦА МЕТАЛНИХ ИСПАРЕЊА 97
УРАНИЈУМ 98

СУПСТАНЦЕ КОЈЕ ОМЕТАЈУ ВЕЗИВАЊЕ КИСЕОНИКА ЗА ХЕМ ИЛИ ЦИТОХРОМЕ 101

ТРОВАЊЕ ЦИЈАНИДИМА 101
ВОДОНИК ДИСУЛФИД 102
УГЉЕН-МОНОКСИД (CO) 102
УГЉЕН ДИОКСИД 103
ТРОВАЊЕ ДИМОМ 104
ТРОВАЊЕ ЗАГУШЉИВИМ ГАСОВИМА И ПАРАМА 105
ПНЕУМОКОНИОЗА 106
ХИПЕРСЕНЗИТИВНИ ПНЕУМОНИТИС (АЛЕРГИЈСКИ ПНЕУМОНИТИС) . 107

МЕТАБОЛИЧКИ ОТРОВИ 108

АФЛАТОКСИНИ 108
РОТЕНОН 109
ДИНИТРОФЕНОЛ 110
ДИ-НИТРО ОРТОКРЕЗОЛ 111
ХЛОРФЕНОКСИ ЈЕДИЊЕЊА И ДИОКСИНИ 112
ХЕКСАХЛОРОБЕНЗЕН 114
ФЛУОРОАЦЕТАТ 115
ГЛИФОСАТ 116
ФОСФИДИ 116
ЕТИЛ-АЛКОХОЛ 117
ТРОВАЊЕ МЕТИЛ-АЛКОХОЛОМ (МЕТАНОЛОМ) 118
ТРОВАЊЕ ЕТИЛЕН-ГЛИКОЛОМ 119
ТРОВАЊЕ ПРАВИМ ГЉИВАМА (ПЕЧУРКАМА) 119
АНТИКОАГУЛАНТНА СРЕДСТВА 124

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛНА КИСЕЛИНА, САЛИЦИЛНА КИСЕЛИНА И МЕТИЛСАЛИЦИЛАТ 127
ГЛИЦИРИЗИНСКА КИСЕЛИНА 128
АКРИЛАМИД....128
ТРОВАЊЕ МРАЗОВЦЕМ (COLCHICUM AUTUMNALE)....129
ЕНЗИМИ 131
ЗМИЈСКИ ОТРОВ 131
ОТРОВ ШКОРПИЈЕ....132
ОТРОВ ПАУКА "ЦРНЕ УДОВИЦЕ" 134
РИЦИН 135
АБРИН 136
УБОД РИБЕ ПАУКА (TRACHINUS DRACO,TRACHINUS ARANEUS, TRACHINUS RADIATUS) .137
ОТРОВИ ДРУГОГ ИЛИ НЕПОЗНАТОГ МЕХАНИЗМА ДЕЈСТВА.... 138
УЉЕ ЕУКАЛИПТУСА 138
ТЕРПЕНТИН И ЕТАРСКО УЉЕ БОРА 139
КАМФОР 140
ОТРОВНИ БРШЉАН....140
ДЕЕТ – Н,Н-ДИЕТИЛ-3-МЕТИЛБЕНЗАМИД 141
АТРАЗИН 142
СУЛФУРИЛ-ФЛУОРИД....142
ТРОВАЊЕ БАКТЕРИЈАМА 143
ХРОНИЧНО ТРОВАЊЕ МЕЛАМИНОМ....145
ТРОВАЊЕ БОЈОМ ЗА КОСУ – ПАРАФЕНИЛЕН ДИАМИН 146
ДЕРМАТИТИС ИЗАЗВАН ШИТАКЕ (SHIITAKE) ПЕЧУРКАМА....146
ЛИТЕРАТУРА 147

Све структурне формуле једињења у овој књизи је нацртао аутор уз помоћ бесплатне онлајн демо верзије програма MarvinSketch (доступно на: http://www.chemaxon.com/marvin/sketch/index.php) или користећи такође бесплатан онлајн програм за цртање структурних формула PubChem Sketcher V2.4 (доступно на: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/edit2/index.html)

УПОЗОРЕЊЕ!

Све дозе лекова које су наведене у тексту односе се на одраслу особу тежине око 70 килограма, уколико није другачије наглашено. Аутор је учинио максималан напор да све изнете чињенице у овој књизи буду тачне, али се он унапред одриче одговорности за последице настале због употребе тих чињеница у било које сврхе. Сазнања у фармакологији се мењају и допуњују великом брзином, тако да ће већ у време изласка из штампе неке од чињеница из ове књиге бити превазиђене; зато се у лечењу пацијената морају користити увек најсвежија сазнања која налазимо у научним часописима и редовно допуњаваним сажецима карактеристика лекова.

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

Токсикологија је наука о супстанцама које узете у малим количинама могу изазвати оштећење или смрт организма човека. Мада такве супстанце називамо отровима, тешко их је одвојити од лекова, јер често иста супстанца у малој дози делује као лек (тј. доводи до сузбијања симптома и знакова болести), а у нешто већој као отров (тј. оштећује организам човека). Још је Парацелзус у 16. веку рекао да све може бити и лек и отров, а да само доза одређује како ће се супстанца понашати у организму. Зато ће у овој књизи бити анализиране како супстанце које немају корисну примену, већ су само отрови, тако и супстанце које у одређеним дозама делују као лекови, а при већим дозама као отрови.

Као што дејство лека у организму човека зависи од постојећих физиолошких процеса које лек активира или инхибира, тако и отрови могу деловати само кроз појачање или блокаду постојећих физиолошких процеса. Најважније за разумевање оштећења које изазива неки отров јесте познавање механизма његовог дејства, тј. начина на који ремети постојеће физиолошке процесе. Како је број физиолошких процеса у организму човека ограничен, нема претерано много начина на који отрови могу нанети штету човеку. Зато се више различитих отрова по механизму дејства може сврстати у исту групу; у овој књизи ће отрови бити баш тако груписани, по механизму дејства. Када студент схвати механизам дејства групе отрова, разумеће како та група делује, и како се могу лечити последице тровања отровима из те групе. Тако се могу увести логичке везе у наизглед хаотичне податке добијене посматрањем отрованих особа.

Према механизму дејства, отрови се могу сврстати у: (1) супстанце које активирају или блокирају рецепторе за ендогене неуротрансмитере или хормоне, или механизме њиховог транспорта или разградње; (2) супстанце које утичу на јонске канале на мембранама ћелија ексцитабилних ткива или на ензиме који одржавају мембрански потенцијал; (3) оксидациона средства, која пошто исцрпе антиоксидативне механизме доводе до неспецифичног оштећења ткива слободним радикалима; (4) каустична односно денатуришућа средства, која својим агресивним радикалима денатуришу протеине и кидају органска једињења, доводећи до престанка њихове функције и деструкције, разједања односно нестанка ткива на месту контакта када су у довољно великој концентрацији; (5) тешке метале, који се ковалентним везама каче за сулфхидрилне и друге функционалне групе протеина, прекидајући њихово даље функционисање; (6) супстанце које ометају везивање кисеоника за гвожђе у хему хемоглобина или у цитохромима, доводећи до прекида транспорта кисеоника или немогућности ћелијског дисања; (7) супстанце које ометају нормалне метаболичке

процесе аминокиселина, шећера, липида или витамина; (8) отрове који су сами по себи ензими.

ПОСТУПАК СА ОТРОВАНИМ

Све већа изложеност савременог човека разним супстанцама доводи до сталног пораста инциденце тровања, што се може видети готово у свим земљама света. Данас је неопходно да сви здравствени радници познају основе правилног поступка са отрованом особом, како би предузели одговарајуће мере благовремено и спречили крајње оштећење организма.

У лечењу отроване особе огроман (често и пресудни) значај има оно што се предузме при првом сусрету са здравственим радником, обично на месту тровања или у здравственој установи примарне здравствене заштите. Не треба инсистирати на утврђивању којом супстанцом је особа отрована на самом почетку третмана. Најчешће то није могуће, а може се пропустити да се нека кључна мера спроведе на време. Одмах по суочавању са отрованим лекар треба да предузме опште, неспецифичне мере које важе за било које тровање. Прво треба осигурати проходност дисајних путева, а затим обезбедити дисање и рад срца (масажом срца, вештачким дисањем). Потом треба обезбедити венску линију и увести уринарни катетер ради праћења диурезе. Сви наведени поступци не би требало да трају више од 30 минута. Наравно, ако је болесник отрован гасом или паром, лечење се започиње тек пошто се отровани изнесе из просторије у којој се налазио.

Када се обезбеде основне физиолошке функције, следећи приоритет је спречавање апсорпције отрова. Ако је отров проливен по кожи и оделу, онда треба одећу одмах скинути а кожу опрати водом и сапуном. Ако је отров прогутан (што је најчешћи случај), треба или изазвати повраћање, или испрати желудац. Оба поступка имају највише ефекта ако се предузму у року од једног часа од уношења отрова, а вреди их спровести до 4 часа од уношења отрова (до 6 часова код опиоида и антихолинергика, а до 12 часова код салицилата, трицикличних антидепресива и аминофилина).

Уколико је отров доспео у коњуктивалну врећицу ("прснуо у око"), њу треба што пре испрати са што више млаке воде. Прво треба уклонити контактна сочива и друга страна тела из врећице, уколико их има. Затим пацијента треба поставити у лежећи положај и уз помоћ чашеводу у танком млазу континуирано сипати у коњуктивалну врећицу са висине од око 7-8 центиметара. Не треба прекидати овај поступак док не прође 10 минута.

Повраћање се може изазвати само ако је болесник свестан и ако није отрован каустичним средствима, нафтом и њеним дериватима или отровима који изазивају конвулзије. Најлакше је повраћање изазвати сирупом од ипекакуане. Овај сируп садржи активни принцип еметин, који инхибира синтезу протеина у еукариотским ћелијама, а после оралног уношења изазива повраћање услед иритације желудачне мукозе и стимулације хемиорецепторске зоне у продуженој мождини. Доза сирупа од ипекакуане је 15 до 30 милитара за одрасле особе, после чега одмах треба попити око 250 милилитара воде. Никада не користити чист екстракт ипекакуане за ове сврхе у истој дози, јер је екстракт око 14 пута концентрованији!

Слика 1. Ипекакуана

Испирање желуца се врши увођењем што шире назогастричне сонде у желудац, а затим наизменичним уношењем и елиминацијом топле воде кроз сонду. Поступак се понавља све док вода која се враћа из желуца не постане потпуно бистра. Ако је болесник без свести, испирање желуца се може вршити тек пошто су дисајни путеви претходно заштићени увођењем ендотрахеалног тубуса са кафом. Испирање желуца је контраиндиковано код болесника отрованих каустичним средствима или петролејом, јер може доћи до перфорације једњака или желуца сондом.

После отклањања отрова из желуца болеснику треба дати активни угаљ (1 g/kg телесне тежине у почетку, крајња доза треба да буде 10 пута

већа од дозе отрова) размућен у води да га прогута или, ако је пласирана сонда, суспензија угља се улије кроз њу. Активни угаљ је заправо посебним поступком активиран угаљ добијен анаеробним сагоревањем животињских остатака (костију, лигамената, зглобних капсула). Поступком активирања честице угља знатно повећавају своју површину тако да личе на сунђер. На такве честице апсорбују се молекули отрова и са фецесом бивају елиминисани.

Како би се елиминација отрова из дигестивног тракта додатно убрзала, болеснику треба дати лаксанс. За ову сврху највише се користе осмотски лаксанси (35% сорбитол или $MgSO_4$ - горка со).Доза магнезијум сулфата је 4 mL/kg10%-тног раствора, а доза сорбитола је 4 mL/kg35%-тног раствора, разблаженог пре примене 1:1 са водом. Уз лаксанс треба додати доста воде да би ефекат био још изразитији.

Тек пошто су предузете све претходно наведене мере, лекар може да посвети више времена покушају да сазна којим отровом је болесник отрован. Пре свега треба узети у обзир изјаве сведока тровања или најближе родбине; увид у место тровања (кутија од лека, амбалажа отрова) често може указати на решење. Физикални преглед отрованог најчешће не даје много информација: велики број тровања има сличну симптоматологију. Ипак, неки знаци се могу искористити:

1. Миозу могу изазвати антихолинестеразе и опиоиди;
2. Мидријазу изазивају антихолинергици, неуролептици и трициклични антидепресиви;
3. Мирис налик на бели лук имају арсен и фосфор; цијаниди миришу као горки бадем; мирис трулежи се јавља после тровања тешким металима.
4. Тахикардију изазивају антихолинергици, трициклични антидепресиви, кокаин, цијаниди; брадикардију изазивају кардиотонички гликозиди, β-блокатори, блокатори калцијумских канала и други.
5. Цијанозу централног типа изазивају CO и супстанце које хемоглобин претварају у метхемоглобин (нитрити, анилин, нитроанилин, толуен). Ружичаста боја коже прати тровање цијанидима који блокирајући ткивно дисање онемогућавају искоришћавање O_2 из оксихемоглобина.
6. Хипотензију изазивају опиоиди, барбитурати, блокатори калцијумових канала, неуролептици, антидепресиви.
7. Хипертензију изазивају кокаин, амфетамин, алкалоиди ражене главнице, нафазолин и други.

Уколико постоје услови, узорке повраћеног садржаја, столице, крви и урина треба послати Националном центру за контролу тровања (лоци-

раном на Клиници за токсикологију ВМА у Београду). У сваком случају треба телефоном консултовати поменути Центар у погледу даље терапије отрованих; његов телефон је отворен у току 24 часа.

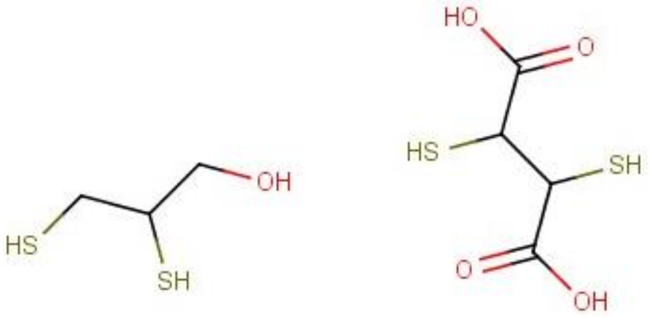
Даље лечење отрованих зависи од врсте отрова. Осим симптоматске терапије којом се лече последице дејства отрова (на пример конвулзије ћемо лечити седативима, инсуфицијенцију срца кардиотоницима), понекад можемо применити лек који ће неутралисати отров или његов ефекат - антидот. Нажалост, специфичних антидота нема много. У следећој табели су приказани неки од најважнијих специфичних антидота.

Табела 1. Најважнији антидоти

Опиоиди	Налоксон и налмефен
Цијаниди	Натријум нитрит, натријум тиосулфат и хидроксикобаламин
Органофосфати	Атропин и пралидоксим
Бензодиазепини	Флумазенил
Хепарин	Протамин сулфат
Орални антикоагуланси	Витамин К
Дигоксин и други кардиотоници	Фаб фрагменти
Атропин и скополамин	Физостигмин
Угљен-моноксид	Кисеоник
Парацетамол	Ацетил-цистеин
Анилин, нитроанилин, толуен, нитрити	Метилен-плаво
Талијум	Пруско плаво

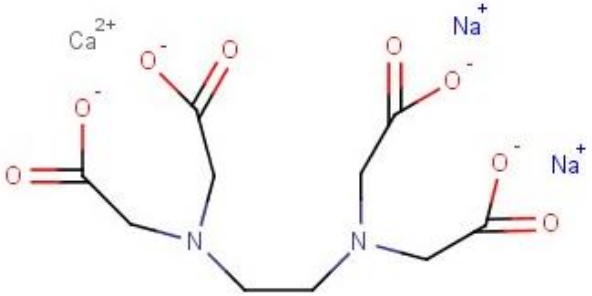
Посебну врсту антидота представљају хелати. Назив су добили од грчке речи кели (ћелија), јер својим нуклеофилним радикалима (групама са C, H или O) ухвате и "затворе" атоме метала спречавајући њихово везивање за ткива и олакшавајући им екскрецију преко бубрега. Хелати се користе за лечење тровања металима и арсеном. Први хелат који је ушао у употребу је **димеркапрол** (димеркаптопропанол). Димеркапрол је прво коришћен за лечење тровања бојним отровом луизитом, који је садржавао арсен. Касније се показао врло корисним и за лечење *акутног* тровања арсеном, живом и оловом. Има доста нежељених дејстава јер се може везати за многе целуларне ензиме и тако их инактивирати (повраћање, саливација, парестезије, посебно тромбоцитопенија и смањење коагулабилности крви). Посебан проблем представља хипертензија са тахикардијом коју димеркапрол може изазвати после нагле примене. Мање токсичан од димеркапрола је тио-дериват сукцината: **сукцимер**. Сукцимер је индикован само за лечење деце која у крви имају олово у концентрацији већој од 450 микрограма/l; примењује се орално и ефикасно

смањује ниво олова у крви, али остаје нејасно да ли се тиме могу и побољшати оштећења на ткивима која су већ настала. Нежељена дејства су ограничена на гастроинтестиналне поремећаје и пораст нивоа трансаминаза (код око 8% пацијената).



Слика 2. Структурне формуле димеркапрола и сукцимера

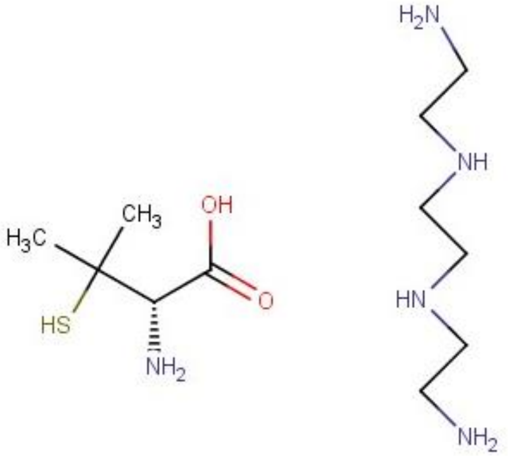
Калцијум-динатријум-етилендиамино-тетрасирћетнакиселина ($CaNa_2$-ЕДТА) је хелат са посебним афинитетом за олово. Користи се за лечење тровања оловом. С обзиром да у извесној мери везује и калцијум, понекад може изазвати хипокалцемију и напад тетаничних грчева. У великим дозама делује нефротоксично.



Слика 3. Структурна формула калцијум динатријум ЕДТА

За лечење тровања гвожђем користи се хелат **дефероксамин**, а за тровање бакром (или за преоптерећење организма бакром у Вилсоновој болести због отежане екскреције преко жучи) хелат **пенициламин**. Дефероксамин осим гвожђа везује и алуминијум (нпр. код нагомилавања алуминијума у хроничној инсуфицијенцији бубрега). Примењује се и.м. или и.в. Ослобађа хистамин (црвенило лица, хипотензија), мокраћу пребојава тамно црвено и делује неуротоксично. Пенициламин је такође веома токсичан; као и димеркапрол оштећује коштану срж и бубреге. Како болесници са Вилсоновом болешћу морају целог живота да примају овај

лек, периодична контрола крвне слике и урина је неопходна. Нови хелат, **триентин**, који има висок афинитет за бакар а знатно је мање токсичан од пенициламина, се користи само код болесника који не подносе пенициламин.



Слика 4. Структурне формуле пенициламина и триентина

На крају, отрованом се може помоћи ако се убрза елиминација отрова из организма. То се може учинити на неколико начина:

а) **форсирана диуреза** - смањење реапсорпције електролита и воде у дисталним тубулима или Хенлеовој петљи доводи до смањења реапсорпције и отрова из примарног урина. Резултат је повећање количине урина и повећање количине елиминисаног отрова. Овакав ефекат постиже се применом снажних диуретика Хенлеове петље, посебно фуросемида, уз обилну инфузију физиолошког раствора како би се одржао проток крви кроз бубреге. Додатно повећање излучивања отрова може се постићи применом базе ($NaHCO_3$) или киселине (NH_4Cl). Применом базе урин постаје базан, тако да отрови који су слабе киселине у тубулима бубрега буду сасвим дисосовани, тј. поларисани; као такви слабо пролазе мембрану тубуларних ћелија, остају у лумену и појачано се излучују урином. Такву форсирану диурезу називамо **форсирана алкална диуреза**. С друге стране, ако је отров слаба база, урин треба закиселити применом амонијум-хлорида. У киселом урину отров је више дисосован, што значи да се слабије реапсорбује а више излучује мокраћом. То је **форсирана кисела диуреза**.

б) **хемодијализа**–је поступак екстракорпоралног пречишћавања крви која пролази кроз танке перфориране цевчице потопљене у дијализној течности. Кроз отворе на цевчицама из крви излази отров у

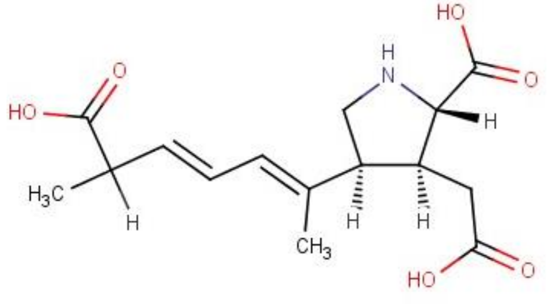
дијализну течност по принципу дифузије (јер је концентрација отрова у дијализној течности једнака нули); дијализна течност се потом заједно са отровом елиминише. Хемодијафилтрација је модификација хемодијализе код које су перфорације нешто веће, тако да је отклањање отрова брже. Хемодијализом и хемодијафилтрацијом се могу отклонити отрови мање молекулске тежине који се у телу мало везују за протеине плазме и ткива, чији волумен дистрибуције није превелики, тако да им је концентрација у крви релативно висока. Хемодијализа нарочито има ефекта код тровања литијумом, салицилатима, прокаинамидом, етил и метил-алкохолом и етилен-гликолом. Ефекат је сасвим слаб код тровања антидепресивима и неуролептицима.

ц) **хемоперфузија** - је поступак пропуштања крви болесника кроз цевчице обложене активним угљем. На честице овог угља апсорбују се отрови који имају велике, поларне молекуле. Хемоперфузија је метода избора за одстрањивање отрова при тровању метилксантинима (теофилин, кофеин), барбитуратима (фенобарбитоном), фенитоином, карбамазепином и салицилатима. Услов за успешно отклањање отрова хемоерфузијом је да се ради о супстанци чији волумен дистрибуције није превелики, тако да јој је концентрација у крви релативно висока.

ОТРОВИ КОЈИ ДЕЛУЈУ НА РЕЦЕПТОРЕ ЗА ЕНДОГЕНЕ НЕУРОТРАНСМИТЕРЕ ИЛИ ХОРМОНЕ, ИЛИ НА МЕХАНИЗМЕ ЊИХОВОГ ТРАНСПОРТА ИЛИ РАЗГРАДЊЕ

ДОМОИЧНА КИСЕЛИНА – ТРОВАЊЕ КОЈЕ ИЗАЗИВА АМНЕЗИЈУ

Домоична киселина је трикарбоксилна аминокиселина коју ствара силикатна алга *Nitzchia pungens*, што расте у морима и океанима. Овим алгама се хране шкољке, преко којих домоична киселина може доспети и у ткива ракова и других морских животиња које једу шкољке. Када човек поједе шкољке или друге морске животиње у којима се концентрисала домоична киселина, она претерано активира јонотропне рецепторе за глутамат, и то non-NMDA тип, изазивајући оштећење делова мозга хипокампуса и амигдалоидног језгра. После неколико минута до сати од конзумације затрованих шкољки особа осећа мучнину, може да повраћа, добија грчеве у трбуху, а понекад и дијареју, јавља се главобоља. Отрована особа постаје конфузна и ***губи краткотрајно сећање***. Симптоми и знаци трају од неколико дана до неколико недеља. Губитак меморије понекад заостаје као трајна последица тровања. Не постоји антидот за ово тровање, па је терапија самосимптоматска.



Слика 5. Структурна формула домоичне киселине

ТОКСИН КОЛЕРЕ

Бактерија *Vibrio cholerae* лучи токсин протеинске природе, који има 6 подјединица, једну која се означава са "А" и пет које се означавају са "Б". Токсин хемијски измени Г-протеин у мембрани хумане ћелије, који затим

држи ензим аденилат-циклазу у трајно активном облику. Услед оваквог дејства токсина, епителне ћелије у криптама танког црева имају високу концентрацију цикличног аденозин-монофосфата, што их нагони да секретују јоне хлора. Сличан пораст концентрације цикличног аденозин-монофосфата у ћелијама на цревним ресицама спречава апсорпцију натријума и хлора, који око себе задржавају молекуле воде, стварајући масивну дијареју. Дијареја коју изазива токсин колере је тако тешка, да инфицирана особа губи око литар течности на сат, што је брзо уводи у екстремну дехидратацију и смрт.

Човек се зарази проузроковачем колере најчешће преко контаминиране воде, а ређе преко контаминиране хране или прљавих руку.

Колера се лечи агресивном интравенском рехидратацијом пацијента помоћу Рингер лактата (Хартманов раствор) коме се додаје калијум хлорид (10 мМ на литар): у првих 30 минута треба дати око 2 литра раствора, а затим 100 мл/кг у наредна 4 сата. Чим пацијент престане са повраћањем, треба покушати да се са интравенске пређе на оралну рехидратацију. Такође, пацијенту треба дати по престанку повраћања 300 милиграма доксициклина у једној јединој дози.

Слика 6. Изглед бактерије Vibrio cholerae

ТОКСИН ПЕРТУСИСА

Грам-негативна бактерија *Bordetella pertussis* се преноси респираторним путем са човека на човека. Она лучи пертусис токсин, који се састоји од 6 полипептидних молекула, сврстаних у две подјединице: "А" (само један полипептид) и "Б" (састоји се од 5 полипептида). Слично као код токсина колере, токсин пертусиса хемијски измени Г-протеин у мембрани хумане ћелије, који затим држи ензим аденилат-циклазу у трајно активном облику, повећавајући цитоплазматску концентрацију цикличног

аденозин монофосфата. Bordetellapertussis изазива респираторну болест која траје до 12 недеља, назива се "велики кашаљ", и одвија се у три карактеристичне фазе: катарална, пароксизмална и фаза опоравка. У катаралној фази (недеља – две) инфекција личи на било какву другу респираторну инфекцију, са цурењем из носа, сузењем и благим кашљем. Пароксизмална фаза (2-8 недеља) се карактерише нападима кашља, у којима болесник кашље неколико пута у серији, а затим брзо увлачи ваздух, стварајући карактеристичан звук.

"Велики кашаљ" се лечи макролидним антибиотицима, еритромицином, азитромицином или кларитромицином.

ТОКСИН ТЕТАНУСА

Токсин тетануса је протеинске природе, и ствара га анаеробна бактерија *Clostridium tetani*. Када приликом повреде ова бактерија доспе у поткожно ткиво, тамо се уколико постоје анаеробни услови размножи и ослобађа токсин. Токсин ендоцитозом бива унесен у нервне завршетке, а затим се креће дуж нервних влакана све до централног нервног система. У централном нервном систему се накупља на завршецима аксона инхибиторних неурона, **и спречава ослобађање гама-аминобутерне киселине (ГАБА) и глицина**. Услед изостанка инхибиције, пацијент постаје осетљив на дражи из спољашње средине, на које реагује тоничким и тоничко-клоничким спазмима попречно-пругасте мускулатуре. Због грча мускулатуре лица, пацијент има израз као да се цинично смеши (тзв. ŕizus sardonicus). Повремено су контракције толико снажне, да због доминације екстензорне мускулатуре, пацијент доспева у стање опистотонуса, тј. ослања се у постељи само на пете и потиљачни део главе, док остали део тела чини "мост". Уколико се не лечи, тетанус се завршава смрћу пацијента услед угушења, јер спазам респираторне мускулатуре онемогућава дисање.

Тетанус се спречава вакцинацијом са токсоидом тетануса и применом анти-тетанусног серума после отворених повреда. Када већ настане, ако има блажу форму, лечи се применом диазепама и магнезијум сулфата. Најтежи случајеви се лече седацијом пацијента, неуромишићном блокадом и вештачком вентилацијом.

ТОКСИН БОТУЛИНУСА

Грам-позитивна, анаеробна бактерија *Clostridium botulinum* лучи токсин протеинског карактера, који се састоји од два протеинска ланца,

"тешког" и "лаког", међусобно повезана дисулфидним мостом. Постоји неколико варијанти токсина, које се означавају словима од А до F.

Токсин се својим "тешким" ланцем везује за пре-синаптичке рецепторе на холинергичким нервним влакнима, док "лаки" ланац делује као ендопептидаза. "Лаки" ланац разграђује неки од мембранских протеина који су неопходни за спајање везикуле која садржи ацетилхолин са мембраном нервног завршетка, тј. омета процес егзоцитозе, пражњења везикула са ацетилхолином у пресинаптичку пукотину. Због оваквог деловања, ботулинус токсин прекида трансмисију на холинергичким нервним влакнима. Пошто су моторни нерви, преко којих остварујемо вољне покрете, холинергичке природе, ботулинус токсин доводи до млитаве парализе.

Човек се најчешће отрује ботулинус токсином ако поједе храну која је њиме контаминирана (најчешће конзервирана храна или на неки други начин обрађена храна која је била у анаеробним условима), мада је могуће да дође до тровања и ако се у некој рани на телу насели Clostridiumbotulinum. Код одојчади је могуће тровање ботулинус токсином ако дође до колонизације дигестивног тракта са Clostridiumbotulinum-ом.

Најважнија мера у лечењу отроване особе са ботулинус токсином је одговарајућа нега, која укључује мере физикалне медицине – кинезитерапију. Поред тога, ако је тровање почело недавно, вреди применити интравенски ***анти-ботулинус серум*** имунизованих коња, јер антитела из тог серума могу отклонити токсин из крви који се још није везао за нервне завршетке. Пре примене серума пацијентима треба дати антихистаминик дифенхидрамин, да би се спречио настанак алергијских реакција. Прво треба дати малу дозу серума, па тек ако нема алергијских реакција применити остатак серума разблажен у физиолошком раствору као спору интравенску инфузију.

АТРОПИН И СКОПОЛАМИН

Атропин и скополамин су алкалоиди-амини који се налазе у следећим биљкама: *Datura* (татула), *Atropa belladonna* (велебиље), *Hyosciamus niger* (буника) и *Mandragora officinarum* (мандрагора). После ингестије делова ових биљака атропин и скополамин се брзо апсорбују, тако да се први знаци тровања јављају већ пола сата до сат од ингестије. Као терцијерни амини, и скополамин и атропин продиру у централни нервни систем, тако да симптоми и знаци тровања одсликавају блокаду мускаринских рецептора у централном и периферном нервном систему. Оспим после ингестије наведених биљака, до тровања атропином или скополамином може доћи и после примене прекомерних доза лекова који садрже ове супстанце (ампуле са атропином и транскутани фластери са скополамином).

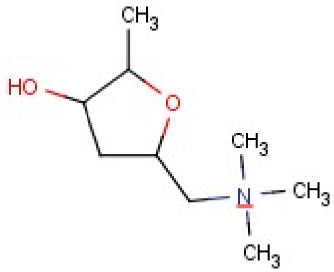
Због блокаде мускаринских рецептора у централном нервном систему долази до појаве конфузије, неконтролисаног смеха, халуцинација, агресивности, бесмисленог говора, вртоглавице и осећаја жеђи. Код тежих тровања губи се и свест. Блокада мускаринских рецептора у оквиру парасимпатичког нервног система доводи до тахикардије, проширених зеница које споро и слабо реагују на светлост, субфебрилности (због блокаде знојења) и отежаног мокрења које понекада прелази у потпуни престанак због немогућности пражњења мокраћне бешике (ретенција урина).

Поред општих мера отклањања отрова из дигестивног тракта, код отрованих особа треба спровести ЕКГ мониторинг и обезбедити им довољан унос течности преко интравенских инфузија кристалоидних раствора. Атропин и скополамин ће се постепено излучити из организма, и симптоми и знаци ће се повући. У најтежим случајевима могуће је применити физостигмин као антидот (блокатор ацетилхолинестеразе). Физостигмин се примењује у дози од 1-2 милиграма (0.02 милиграма по килограму телесне тежине код деце), као спора интравенска ињекција (5 минута). Пребрза интравенска примена може изазвати епилептички напад. Физостигмин делује кратко због брзе елиминације, па је већ после пола сата до сат потребно поновити дозу. Понекада физостигмин може изазвати симптоматску брадикардију и бронхоспазам. Примена фозостигмина је контраиндикована код пацијената отрованих трицикличним антидепресивима, као и код пацијената са астмом, хроничном опструктивном болешћу плућа, коронарном болешћу, атрериосклеротском болешћу периферних артерија, брадикардијом и механичком опструкцијом уринарног или гастроинтестиналног тракта.

Слика 7. Atropa belladonna (велебиље)

МУСКАРИН

Мускарин је токсин печурака из група *Inocybe* and *Clitocybe*, растворљив у води. Име је добио по врстипечуракa*Amanita muscaria,* из којеје први пут изолован. Структурна формула овог токсина је приказана на слици. После апсорпције из дигестивног тракта токсин се везује за мускаринске рецепторе и активира их, изазивајући клиничку слику сличну претераној активацији парасимпатикуса. Симптоми и знаци тровања се јављају брзо, већ 2-3 сата после ингестије печурака. Као кватернерно амонијумово једињење мускарин слабо продире у централни нервни систем, тако да изостају симптоми и знаци од стране централног нервног система.



Слика 8. Структурна формула мускарина

Главни знаци и симптоми тровања мускарином су: раздражљивост, осећај исцрпљености, претерано лучење пљувачке, презнојавање, сузење, миоза, замућење вида, птоза, појачана секреција у бронхијалном стаблу, бронхоспазам, брадикардија, пад крвног притиска, грчеви у трбуху, повраћање и пролив.

Тровање мускарином се поред општих мера лечи и применом атропина, прво у виду интравенске ињекције од 3 милиграма, а затим као интравенска инфузија, у дози од 0.5 – 1 милиграм на сат. Чим се постигне сузбијање знакова и симптома, доза атропина се смањује или се прекида његова даља примена.Тровања мускарином се најчешће завршавају опоравком пацијента.

ЕФЕДРИН И ДРУГИ СИМПАТОМИМЕТИЦИ

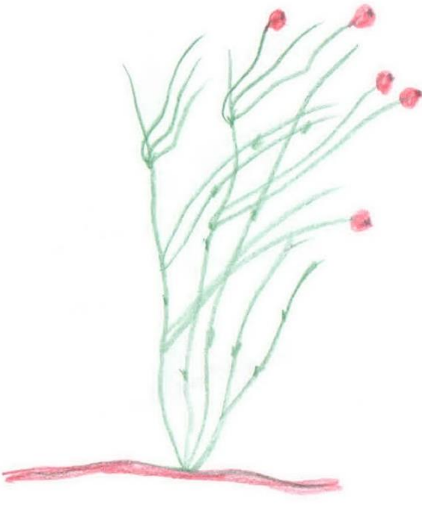
Веома често се у "додацима исхрани” за спортисте налазе симпатомиметици, посебно ефедрин, синефрин и разне врсте екстраката из биљке *Ephedra*. Ефедрин је природни алкалоид из биљке *Ephedra* што ослобађа норадреналин из пресинапричких завршетака симпатичких нервних

влакана, који затим стимулише алфа и бета рецепторе. Синефрин је такође природни алкалоид из биљке "горка поморанџа", који има сличну структуру као ефедрин, и такође стимулише алфа и бета рецепторе.

Када се унесе превелика количина ефедрина или синефрина, пацијент осећа лупање срца, има несаницу и тремор. Због вазоконстрикције преко алфа рецептора долази до пораста крвног притиска и тахикардије, што јако оптерећује миокард. У случају постојања макар и благе коронарне болести, превелико оптерећење може толико да повећа потребу миокарда за кисеоником, да оксигенација путем већ максимално дилатираних коронарних артерија није више довољна, и настаје исхемија. Понекада исхемија прогредира до инфаркта миокарда или настају озбиљне коморске аритмије. У случају да артеријски притисак порасте изузетно високо, пацијент може добити и излив крви у мозак.

Из наведених разлога је веома важно спречити спортисте да користе додатке исхрани са симпатомиметицима, јер су описани случајеви инфаркта миокарда чак и без претходне коронарне болести.

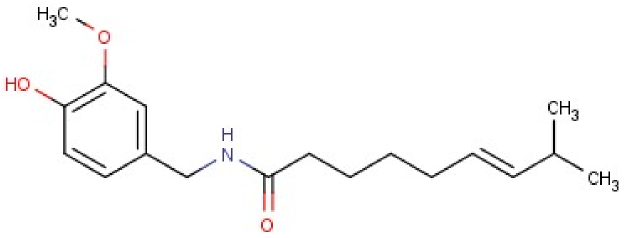
Дејство симпатомиметика траје свега неколико сати. Ако је пацијент још под њиховим дејством, оно се може сузбити применом лекова који блокирају и алфа и бета рецепторе, као што је нпр. лабеталол. Опасно би било дати само бета блокатор, јер тада алфа вазоконстрикторна дејства остају без противтеже бета вазодилататорних ефеката на крвне судове екстремитета, па крвни притисак може још више порасти. Ако је дејство симпатомиметика већ прошло, а инфаркт миокарда већ настао, онда се лечење своди на лечење инфаркта.



Слика 9. Ephedra vulgaris

КАПСАИЦИН

Капсаицин је токсин који се налази у плодовима паприке, тј. биљака из рода *Capsicum*.Његова хемијска грађа је приказана на слици.



Слика 10. Структурна формула капсаицина

Капсаицин се користи као репелент, тј. супстанца која треба да одбија штеточине из групе сисара, као и инсекте. Користи се и у средствима за одбрану од напада човека (тзв. "сузавци"). Код човека и сисара капсаицин се везује за ванилоидни рецептор TRPV1, што доводи до ослобађања неуропептида П из сензорних нервних влакана типа Ц. Ослобођени неуропептид П затим изазива инфламацију.

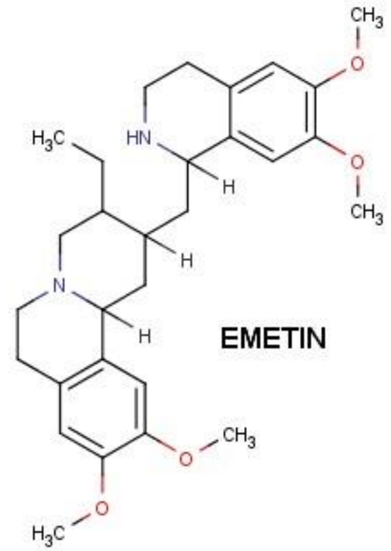
Удисање капсаицина изазива кашаљ, а ингестија доводи до појачане секреције хлороводоничне киселине у желуцу и до надражаја желудачне слузнице.Ако се орално унесу велике количине капсаицина, посебно код мале деце, долази до појаве пролива и повраћања, што се може компликовати губитком екстраћелијске течности, хиповолемијом, хипотензијом, пререналном азотемијом, електролитним поремећајима и смртним исходом.

Лечење тровања капсаицином је симптоматско, јер не постоји специфични антидот.Блажи облици кашља се могу лечити антитусиком декстрометорфаном.

ЕМЕТИН

Еметин је алкалоид из корена јужноамеричке биљке ипекакуане (*Cephaelis ipecacuanha A. Rich.*).Користи се као средство за изазивање повраћања (као инфуз или сируп добијен из корена ипекакуане) и у лечењу амебних апсцеса јетре.У ћелијама човека еметин омета синтезу протеина на рибозомима.

Ако се еметин уноси у већим количинама или у дужем временском периоду, осим повраћања изазива реверзибилно оштећење скелетних мишића и срчаног мишића. То се манифестује као слабост мишића надлактице и натколенице, односно као смањење снаге контракције комора срца (смањује се ејекциона фракција леве коморе) и појава промена у ЕКГ-у: продужетак QT - интервала и инверзија Т-таласа. Уколико се тровање настави, и ништа не предузме, може доћи до настанка коморских аритмија и у крајњем фибрилације комора, тј.престанка срчаног рада.



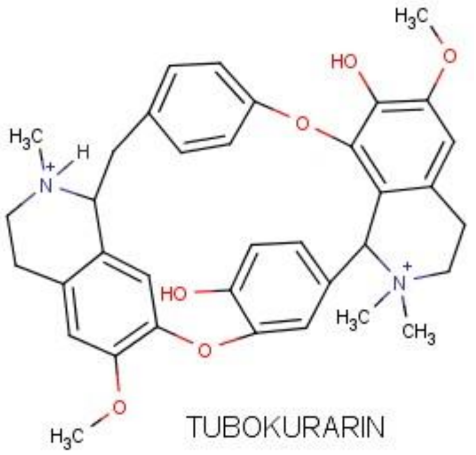
Слика 11. Структурна формула еметина

У 30 милилитара сирупа од ипекакуане има око 21 милиграм еметина.Смртоносна орална доза еметина се креће између 600 и 1250 милиграма за одрасле особе.Не постоји специфични антидот за лечење тровања еметином, али на сву срећу су његови ефекти реверзибилни уколико се узме у дозама мањим од смртоносних, тако да се пацијенти потпуно опораве, без трајних последица.

КУРАРЕ

Кураре је назив који се односи на материјал добијен екстракцијом из лијана јужноамеричке биљке *Chondrodendron tomentosum*. Индијанци из Амазоније су вековима врхове својих стрела натапали курареом, који би после поготка изазивао парализу мишића животиње и чинио да она постане лак плен за ловце. Из курареа је изолован активни принцип, д-тубокурарин, који блокира никотинске рецепторе на попречно-пругастим

мишићима, спречава дејство ацетилхолина ослобођеног из завршетака аксона моторних нерава и тиме доводи до млитаве парализе мишића. У мањим дозама д-тубокурарин доводи до парализе мишића главе, врата и екстремитета, а у већим дозама паралише и дијафрагму, услед чега престаје дисање и наступа смрт отроване особе.



Слика 12. Структурна формула тубокурарина

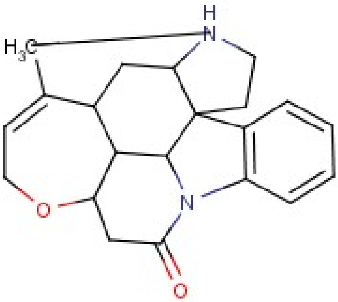
Д-тубокурарин се не абсорбује довољно из гастроинтестиналног тракта, тако да тровање њиме или кураресом може настати само ако се примене у виду ињекције.Специфични антидот за тровање д-тубокурарином је **неостигмин**, блокатор ацетилхолинестеразе из групе карбамата. Блокадом ацетилхолинестеразе спречава се разградња ацетилхолина, који се онда накупља, и истискује д-тубокурарин са никотинских рецептора.

СТРИХНИН

Стрихнин је алкалоид добијен из семена дрвета *Strychnos nux-vomica*, који се обично налази у облику белог, веома горког прашка.Некада се широко користио као родентицид, али је његова примена за ту сврху у нашој земљи забрањена.Понекада се може наћи као контаминат у препаратима хероина, амфетамина или кокаина који се илегално продају.

Стрихнин је компетитивни блокатор рецептора за инхибиторни неуротрансмитер глицин, збаог чега доводи до повећане активности неурона, иритабилности и грчева мускулатуре. Симптоми и знаци тровања се јављају после 15- 30 минута од оралног уношења отрова, и састоје се од преосетљивости на стимулусе из спољашње средине који изазивају тоничке или клоничке грчеве. Свест отроване особе јеочувана у потпуности.

Смртни исход настаје због престанка дисања услед спазма дијафрагме, или због рабдомиолизе и акутне бубрежне инсуфицијенције (миоглобин ослобођен из мишића запушава бубрежне тубуле).



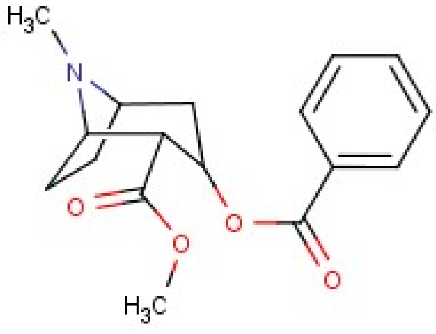
Слика 13. Структурна формула стрихнина

Специфични антидот за стрихнин не постоји.Тровање се може лечити изазивањем неуромишићнепарализе, а затим вештачком вентилацијом пацијента.Ацидоза која настаје услед интензивне метаболичке активности и недовољне оксигенације се лечи интравенском применом раствора натријум бикарбоната.Уколико је тровање блажег карактера, може се лечити само парентералном применом бензодиазепина (диазепама или мидазолама).

Слика 14. Strychnos nux-vomica

КОКАИН

Кокаин је алкалоид који се налази у листу јужноамеричке жбунасте биљке *Erythroxylum coca*. Кокаин злоупотребљава око 0.3% светске популације особа старих између 18 и 65 година.



Слика 15. Структурна формула кокаина

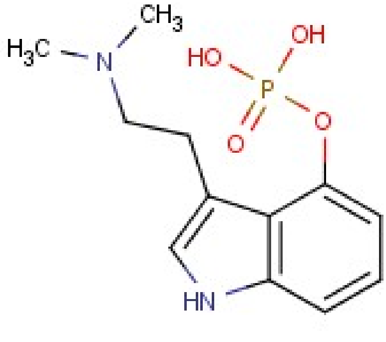
Механизам дејства кокаина се огледа у блокади преузимања норадреналина, допамина и серотонина у пресинапричке нервне завршетке. Због нагомилавања ових трансмитера у синаптичкој пукотини долази до појачања њиховог ефекта на постсинаптичкој мембрани. Поред тога, кокаин блокира и јонске канале за натријум.Кокаин се најчешће уноси преко слузокоже носа, али се може унети и преко слузокоже гастроинтестиналног тракта. Биоискористљивост после ушмркавања кокаина износи око 19%, док је биоискористљивост после оралног уношења око 33%.

Постојетрифазе у клиничкој слици тровања кокаином: рана стимулација, касна стимулација и депресија***.*** ***Рана стимулација*** се састоји од мидријазе, тикова, грчева малих мишића, тремора, главобоље, мучнине, псеудохалуцинација (тзв. кокаинске бубе), бледило, пораста крвног притиска, убрзања или успорења рада срца, убрзаног и продубљеног дисања, пораста телесне температуре, агитације, вербалне инконтиненције, емоционалне лабилности, еуфорије и/или осећаја страха. ***Касна стимулација*** обухвата следеће симптоме и знаке: епилептички напад, појачани тетивни рефлекси, инконтиненција, хипертензија, аритмије, тахикардија, убрзано и неправилно дисање, екстремно висока телесна температура. ***Фаза депресије*** представља отказивање виталних функција, које се манифестује комом, проширеним и нереактибилним зеницама, циркулаторнимшоком, едемомплућа, цијанозом, агоналним дисањем и коморском фибрилацијом која доводи до застоја срца.

У лечењу тровања кокаином не располажемо са специфичним антидотом. Уместо тога, користимо лекове који су физиолошки антагонисти кокаина. Претерану стимулацију централног нервног система лечимо опрезном применом **бензодиазепина** (не треба користити велике дозе, јер су неки од зависника од кокаина преосетљиви на седативно дејство бензодиазепина). Хипертензивне кризе је најбоље сузбијати интравенском применом **нитроглицерина или нитропрусид-натријума**. Ако је дошло до настанка ацидозе, лечимо је интравенском применом **натријум-бикарбоната**. Хипогликемију лечимо интравенском применом хипертоне **глукозе**, али тек пошто смо претходно применили витамин Б1 (тиамин).

ПСИЛОЦИБИН

Псилоцибин је алкалоид који се налази у следећим врстама печурака: *Psilocybe caerulipes, Psilocybe cubensis, Gymnopilus spectabilis, Panaeolus species (eg, Panaeolus foenisecii*), и *Psathyrella foenisecii.* Због халуциногених својстава, ове печурке су у Јужној и Средњој Америци вековима коришћене у оквиру верских ритуала како би врачеви лакше ступили у контакт са светом духова и сазнали нешто о својој и будућности свога племена.



Слика 16. Структурна формула псилоцибина

Псилоцибин је аналог неуротрансмитера серотонина, тако да његови централни ефекти настају услед стимулације серотонинских рецептора. Тровање печуркама које садрже псилоцибин настаје после њихове ингестије, најчешће у свежем стању. Симптоми и знаци тровања псилоцибином настају око пола сата после ингестије печурака, и трају око 6 сати. Отровани доживљава еуфорију, визуелне халуцинације и има осећај да је близак са природом. Код неискусних и неприпремљених особа псилоци-

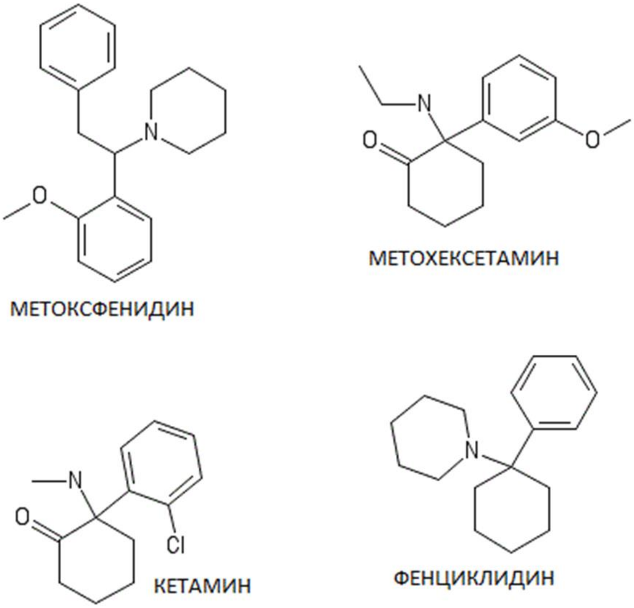
бин може изазвати конфузију, страх, делиријум, па чак и стање слично акутној психози. Наведени симптоми су обично праћени мучнином, проширеним зеницама и убрзаним радом срца.

Тровања печуркама које садрже псилоцибин се готово увек завршавају опоравком пацијента. Код највећег броја отрованих довољна је само општа нега у мирном окружењу. Код отрованих који су агитирани и јако уплашени могу се применити бензодиазепини парентерално, како би се постигло смиривање. Специфичан антидот за псилоцибин не постоји.

ТРОВАЊЕ АРИЛЦИКЛОХЕКСИЛАМИНИМА

Арилциклохексиламини су супстанце које имају дисоцијативно (осећај издвојености од сопственог тела) и психоделично (довођење свести на „виши“ ниво, где се губе уобичајени протективни механизми, па се стиче осећај увида у право стање ствари) дејство. Психоделично искуство укључује настанак нових идеја и бољи увид у стварност, видне, слушне и тактилне халуцинације, интензивна емоционална искуства. Оно се може упоредити са психозом или религиозним и мистичним искуством. Слично искуство психоделичном се може стећи кроз креативно размишљање, дневне или ноћне снове. Заједничке карактеристике свих наведених стања су: визуелне халуцинације, губитак осећаја сопствености, и потреба да се касније анализирају и схвате психоделична искуства.

Механизам дејства арилциклохексиламина је стимулација серотонинских 5-HT_{2A} рецептора. У арилциклохексиламине спадају: фенциклидин (PCP), кетамин, метохексетамин, метоксфенидин и други. Када се предозирају, арилциклохексиламини изазивају хипертензију, тахикардију, конфузију, седацију, поремећај перцепције реалности, нистагмус, миозу, агитацију, губитак свести са опистотонусом (заправо вид тоничког епилепричког напада), амнезију и уринарну ретенцију. Могу се јавити непрекидно брбљање, вербигерације (понављање случајно изабране речи) и ехолалија (понављање речи које чује од других). Код највећег броја отрованих у лечењу је довољна само општа нега болесника. Примена бензодиазепина код пацијената отрованих овим супстанцама може смањити хипертензију, тахикардију и агитацију.



Слика 17. Структурне формуле арилциклохексиламина.

ЕРГОТ АЛКАЛОИДИ

Гљивица *Claviceps purpurea* која паразитира на ражи ствара ерготалкалоиде који се могу сврстати у три групе: аминокиселински алкалоиди (ерготамин), дихидрогенизовани аминокиселински алкалоиди (дихидроерготамин и дихидроерготоксин) и амински алкалоиди (ергометрин и метилергометрин). Човек се може отровати овим алкалоидима ако конзумира раж загађену гљивицом или ако се предозира лековима изведеним из ових алкалоида (ерготамин се у облику таблета користи за прекид напада мигрене, дихидроерготамин се такође користи за прекид напада мигрене, али парентерално, док се метилергометрин користи као утеротоник у четвртом порођајном добу).

Ерготамин изазива снажну, тоничку вазоконстрикцију, која ако потраје, може довести до исхемије и гангрене врхова прстију, па чак и целих екстремитета.Овај ефекат се одвија преко стимулације алфа адренергичких рецептора.Отрована особа прво осећа јаке, жареће болове у шакама и стопалима, да би потом настали пликови због исхемије, и најзад сува гангрена врхова прстију.Оваква форма тровања се назива ***гангренозни тип***.Код неких особа отрованих зараженом ражи доминирају оштећења централног нервног система, пошто ови алкалоиди добро продиру кроз

хематоенцефалну баријеру.Могући су веома разнородни симптоми и знаци, од халуцинација, делирантних стања и деменције до епилептичких напада.Таква централна форма тровања се назива ***конвулзивним типом.***

Главни метод лечења тровања ергот алкалоидима је прекид њиховог даљег уноса; како се ове супстанце постепено излучују и стварају нови алфа рецептори, тако ће се и пацијент опорављати.Примена алфа блокатора није од користи, јер се ерготамин иреверзибилно везује за алфа рецепторе, и алфа блокатори га не могу истиснути из те везе.Пошто у спастичним артеријама крв спорије протиче, повећан је ризик од настанка артеријске тромбозе, па ће повољно деловати профилактичка примена хепарина (обичног или нискомолекуларних).

Слика 18. Структурна формула ергометрина

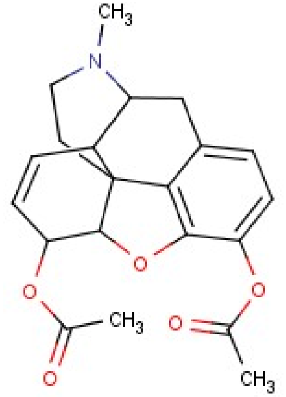
ОПИОИДИ

Опиоиди су супстанце које имају снажно аналгетско дејство услед стимулације опиоидних рецептора у централном нервном систему (ми, капа и делта подтипови рецептора). Сваки од опиоида може изазвати тровање (морфин, фентанил, метадон, меперидин, пентазоцин, хероин и други), али се оно најчешће дешава са хероином.

Морфин је природни алкалоид који се налази у чаурама опијумског мака; посебно је морфином богат сок који исцури из чаура после њиховог засецања (опијум). Хероин се добија диацетилацијом морфина, и много се чешће злоупотребљава од свих опиоида захваљујући својој ви-

сокој липосолубилности. Када се хероин убризга интравенски, због поменуте липосолубилности готово тренутно продире у централни нервни систем и изазива еуфорију. Пошто је тако ефикасан у изазивању еуфорије, хероин је омиљен код особа склоних злоупотреби психотропних супстанци, што је разлог његовог честог предозирања, тј. тровања.

Глави симптоми предозирања хероина су изражена миоза, губитак свести и депресија дисања (јако проређено и успорено дисање због инхибиције респираторног центра у можданом стаблу). Уколико је доза хероина довољно велика, а ништа се не предузме, пацијент ће умрети због престанка дисања и недовољне оксигенације виталних органа. Тровање хероином може бити праћено још и хипотензијом и едемом плућа, који се редовно налази на обдукцији отрованих особа. Пошто се хероин после 10 минута метаболише у моноацетил морфин, а после 30 минута у морфин, лабораторијски се тровање хероином може доказати мерењем нивоа морфина и његовог метаболита морфин-6-глукуронидау серуму.



Слика 19. Структурна формула хероина

Лечење предозирања хероином се спроводи пре свега применом специфичног антидота, налоксона, који блокира опиоидне рецепторе и прекида дејство хероина и морфина на њих. Примењује се прво 0.4 милиграма налоксона интравенски, а онда, уколико одговор није адекватан, додаје се још 1-2 милиграма лека после 3-5 минута. Уколико није могућа интравенска примена, налоксон се може применити и поткожно или интрамускуларно, у двоструко већој дози од интравенске. После око пола сата престаје дејство налоксона, па треба применити нову дозу уколико се одржава респираторна депресија.

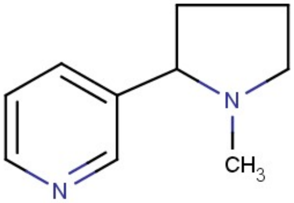
Налоксон ретко може изазвати епилептички напад, изражену агитацију и аритмије. Уместо налоксона може се применити налмефен, који

делује знатно дуже од налоксона (више сати). Међутим, дуже дејство може бити и штетно, јер провоцира појаву апстиненцијалног синдрома.

После примене налоксона или налмефена пацијента треба опсервирати најмање 12 сати, јер се у том периоду (највише на његовом почетку) може јавити плућни едем код отрованих (код око 5% пацијената). Уколико настане овај некардиогени плућни едем, лечи се механичком вентилацијом.

НИКОТИН

Мада су раније тровања никотином била ретка, сада се све чешће јављају због широке доступности никотинских пуњења за тзв. "електронске цигарете" које се неконтролисано продају ради одвикавања од пушења. Концентрација никотина у овим пуњењима је око 1.8% (18 милиграма по милилитру). Никотин доводи до хипертензије, аритмије и неуромишићне блокаде деполаризационог типа (никотин активира рецепторе на неуромишићној плочи и доводи до деполаризације мембране; отварају се Ca^{++}- канали, Ca^{++} улази у ћелије и наступа контракција. Ca^{++}-канали се затим спонтано инактивирају, улазак Ca^{++} се смањује и ћелије релаксирају. Међутим, пошто никотин остаје везан за рецепторе, мембрана остаје деполаризована и нова контракција не може да наступи: настаје парализа мишића).



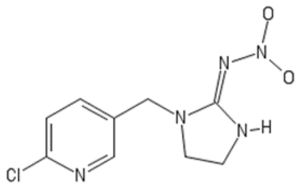
Слика 20. Структурна формула никотина

Мале дозе никотина изазивају тахикардију, хипертензију и повраћање, нешто веће атаксију и епилептичке нападе. Још веће дозе никотина доводе до холинергичког токсидрома, са хиперсаливацијом и гастроинтеестиналним грчевима. Највеће дозе никотина изазивају неуромишићну блокаду, престанак дисања и смрт.

Пошто се никотин брзо метаболише, ако болесник преживи прва 4 часа од тровања, прогноза је добра. Смртоносна доза никотина је око 60 милиграма. За тровање никотином не постоји специфични антидот, већ се лече поремећаји до којих никотин доведе.

АКУТНО ТРОВАЊЕ ИМИДАКЛОПРИДОМ

Имидаклоприд је нови инсектицид који стимулише никотинске рецепторе, са извесном селективношћу према никотинским рецепторима код инсеката. Услед стимулације никотинских рецептора изазива тахикардију, хипертензију, мидријазу, мучнину, бол у трбуху, дијареју и повраћање. Код тежих тровања изазива још конвулзије и респираторну депресију. Због активације никотинских рецептора на попречно-пругастим мишићима, тровање имидаклопридом се може компликовати рабдомиолизом и последичним отказивањем бубрега. Терапија је углавном симптоматска.

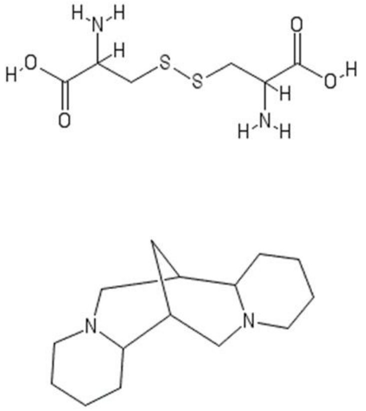


Слика 21. Структурна формула имидаклоприда.

ТРОВАЊЕ БИЉКОМ „ШПАНСКА МЕТЛА“ (ЛАТИНСКИ SPARTIUM JUNCEUM)

Шпанска метла је жбунаста биљка која расте углавном на Пиринејском полуострву, са гранчицама које штрче право на све стране, што подсећа на метлу. На крају пролећа се појављују златно-жути цветови, које касније смењују махуне са више семенки црне боје. У свим деловима биљке, а посебно у семену, налазе се алкалоиди спартеин и цистин, који активирају никотинске рецепторе. У првој фази тровања долази до активације никотинских рецептора, да би они затим били инактивирани услед деполаризационог блока. Поред тога, ови алкалоиди делују слично хинидину на срце, доводећи до успорења спровођења импулса.

Клиничка слика тровања после оралног уноса започиње иритацијом усне дупље и фаринкса, хиперсаливацијом и повраћањем. Потом се јављају бол у трбуху и дијареја због стимулације парасимпатикуса. У тешким случајевима јављају се неуролошке манифестације: главобоља, мидријаза, делиријум, па чак и конвулзије. Код тешких тровања се такође могу видети парализа мишића, хипотензија, брадикардија, кома, па чак и престанак дисања. Лечење је симптоматско.

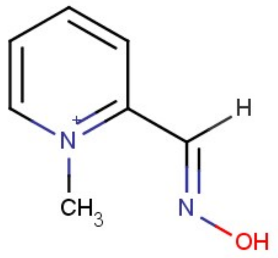


Слика 22. Структурне формуле цистеина (горе) и спартеина (доле).

ОРГАНОФОСФАТИ

Блокатори холинестеразе се много користе као инсектициди и, на жалост, као бојни отрови. То су једињења из групе карбамата (нпр. карбарил) која реверзибилно блокирају ацетилхолинестеразу и једињења из групе органофосфата (инсектициди: паратион, малатион; бојни отрови: сарин, соман, табун, ве-икс) која овај ензим блокирају иреверзибилно. Због велике употребе, честа су тровања овим супстанцама које изазивају знаке претеране стимулације парасимпатикуса (постоји мнемотехничка формула за памћење ових знакова: **СЛУД** – Саливација + Лакримација + Уринирање + Дефекација), конвулзије, кому, парализу дисања и неуромишићну парализу услед продужене стимулације и десензитизације никотинских рецептора. Тровање се лечи применом ***атропина*** (у појединачним дозама од 1mg, све док се не изгубе клинички знаци ексцесивне стимулације парасимпатичких нерава)који блокира мускаринске ефекте и ***оксима*** (нпр. пралидоксим) који деблокира ацетилхолинестеразу и оспособљава је за нормално функционисање. Оксими су утолико више

делотворни уколико се раније примене, јер с временом долази до "старења" ковалентне везе отрова са ензимом, па лек више није у стању да је раскине. Пошто је пралидоксим кватернерно амонијумово једињење, не продире у ЦНС, па не може деблокирати ацетилхолин-естеразу у централним синапсама. Доза пралидоксима је 1-2 g, интрамускуларно или интравенски. Оксими повољно делују само код тровања органофосфатима; ако је у питању тровање карбаматима, ефекат је раван нули. Интрамускуларна ињекција пралидоксима је болна; осим тога, пралидоксим може изазвати оштећење јетре код више од 10% болесника, што се најчешће манифестује само порастом нивоа аминотрансфераза у серуму.



Слика 23. Структурна формула пралидоксима

Када особе отроване органофосфатима добију терапију (атропин и пралидоксим) стање им се брзо поправља, али је неопходно да остану хоспитализоване и наредних неколико дана. Разлог за то је могућност редистрибуције отрова, који се из масног ткива сели у крв, а затим у мозак и мишићно ткиво, где поново изазива токсичне ефекте дан-два по настанку тровања. Та појава се назива "синдром одложене токсичности", и на њу треба увек мислити када се лече отровани са органофосфатима.

Неки органофосфати (бојни отрови) могу да месецима или годинама после уласка у организам човека изазову неуропатију, са мишићном слабошћу, која прогредира постепено до млитаве или спастичне парализе. Тај ефекат је запажен код америчких ветерана "заливског рата" између САД и Ирака. Разлог за настанак полинеуропатије је блокада ензима *неуротоксичне естеразе* у мишићном ткиву.

ТРОВАЊЕ УГЉОВОДОНИЦИМА

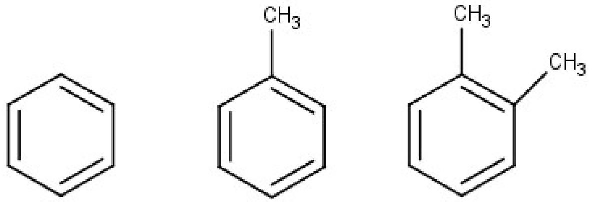
Угљоводонике можемо сврстати у три велике групе са хемијског аспекта: алифатични угљоводоници са равним и разгранатим ланцима или са цикличном структуром, ароматични и халогени угљоводоници.

Међутим, са аспекта токсичности, корисно их је поделити у две групе: (1) угљоводоници који се слабо апсорбују из гастроинтестиналног тракта, тако да је највећи ризик од њихове ингестије аспирација; (2) угљоводоници који се добро апсорбују из гастроинтестиналног тракта, тако да осим могуће аспирације, могу довести до системске токсичности. У **прву групу** спадају угљоводоници из нафте, бензина, керозен, минерални алкохоли, моторна и минерална уља. **Другу групу** чине углавном ароматични (бензен, толуен, ксилен) и халогени угљоводоници (метилен хлорид, фреон, трихлоретан).

Алифатични угљоводоници сачињавају највећи део дестилата нафте: бензина, керозина и растварача (нпр. хексан, керозен). У бензину се од алифатичних угљоводоника налазе хептан, изооктан и циклопентан. Дестилати нафте су знатно токсичнији ако се аспирирају, него ако се прогутају. На пример, ако прогута 1 литар бензина, пацијент ће боље проћи него ако је аспирирао 1 милилитар! Приликом аспирације ове супстанце изазивају тешку бронхопнеумонију и едем плућа. Зато је од највећег значаја при третирању болесника који су прогутали дестилате нафте не довести до аспирације приликом испирања желуца.

Алифатични угљоводоници при акутном тровању оралним путем изазивају мучнину, а они међу њима који имају малу молекулску тежину продиру у централни нервни систем због липосолубилности, и доводе до губитка свести и конвулзија. Сензибилишу миокард на дејство катехоламина, што ствара услов за настанак аритмија. Код хроничног тровања доминира слика сензоримоторне полинеуропатије, што је посебно често када је особа изложена хексану. Лечење тровања алифатичним угљоводоницима је само симптоматско. Активни угаљ не вреди давати јер слабо везује угљоводонике.

Ароматични угљоводоници имају цикличну молекулску структуру. Од њих се највише користе бензен, ксилен и толуен, као растварачи у лепковима за гуму и пластику, и као додаци бензину или цигаретама. Смртоносна доза ових супстанци је 2-5 г/кг телесне тежине, ако су унети инхалацијом или парентерално. После акутног тровања инхалацијом или ингестијом долази до њиховог продирања у централни нервни систем, и појаве прво еуфорије, потом мучнине, замагљења вида, тремора, губитка свести и конвулзија. Токсично дејство на централни нервни систем донекле подсећа на дејство етанола.



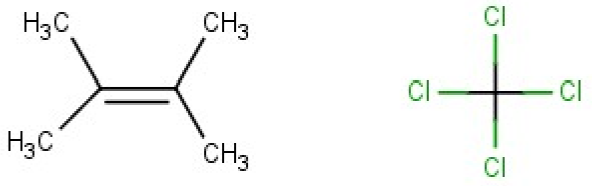
Слика 24. Структурне формуле бензена, толуена и ксилена

Због сензибилизације миокарда на катехоламине могу настати аритмије. Лечење је симптоматско, али треба запамтити да је контраиндикована примена симпатомиметских лекова.

Када се ове супстанце уносе хронично (најчешће се то дешава код удисања пара лепкова због изазивања еуфорије), оне доводе до *депресије костне сржи* (понекад и мијелоидне леукемије) и иреверзибилног оштећења *малог мозга*, са појавом атаксије, тремора и емоционалне лабилности.

И бензен и његови метаболити (хинол, пара-бензохинон, транс,транс-муконалдехид) делују снажно мутагено на еукариотске ћелије. У већим концентрацијама они се ковалентно везују за функционалне протеине, доводећи до поремећаја рада ћелија или њихове смрти. Донекле дејство бензена и метаболита подсећа на дејство колхицина, винкристина и винбластина, јер се везују за микротубуле деобног вретена и ометају њихово функционисање, заустављајући деобу ћелије.Толуен се оксидише до бензоичне киселине.

Халогени угљоводоници (угљен-тетрахлорид, трихлоретилен, хлороформ и други) се углавном користе као органски растварачи и у средствима за чишћење. Угљен тетрахлорид се користи за производњу фреона дихлоро-дифлуоро-метана и трихлоро-флуоро-метана, такође халогених угљоводоника који се користе у расхладним уређајима као средство за испаравање. Смртоносна доза ових супстанци је свега 3-5 мл после оралног уношења или инхалације. Пошто су липосолубилни, продиру у централни нервни систем изазивајући конфузију, губитак свести и конвулзије. Карактеристично је да оштећују јетру и бубреге, често после латентног периода од неколико дана. Изазивају центролобуларну некрозу у јетри, јер се трансформишу под дејством цитохрома П450 до још токсичнијих метаболита. У бубрезима изазивају некрозу тубула. Такође сензибилишу миокард на катехоламине, и тиме повећавају склоност за настанака аритмија.



Слика 25. Структурне формуле трихлороетилена и угљен тетрахлорида

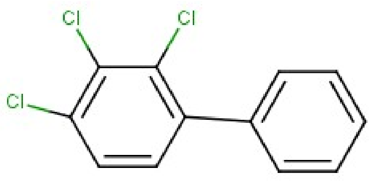
Трихлороетилен се метаболише до трихлороетанола и трихлоросирћетне киселине, који такође делују токсично.Трихлоретилен пре свега делује на централни нервни систем слично као општи анестетици, доводећи до конфузије, затим до губитка свести, депресије центра за дисање и смрти, уколико се примени у довољној дози.

Код хроничног уношења ове супстанце доводе до енцефалопатије, са следећим симптомима: губитак памћења, замор, тремор, замагљен вид и губитак периферног вида за боје.

Приликом сагоревања халогених угљоводоника у затвореном простору (нпр. у пожару), они се распадају до **фозгена** ($COCl_2$), веома токсичног гаса који изазива акутни едем плућа.

Специфично лечење не постоји.

Посебну групу халогених угљоводоника сачињавају **полихлорни бифенили.** Укупно има 209 једињења у овој групи, од којих су најпознатија: трихлоробифенил, тетрахлоробифенил и пентахлоробифенил. Мешавина неколико полихлорних бифенила (највише трихлоробифенила и тетрахлоробифенила) чини комерцијални препарат који се звао *ПИРАЛЕН*. Пирален је много био коришћен као средство за изолацију у великим трансформаторима, посебно у Србији. За време бомбардовања Србије 1999. године авијација НАТО-пакта је намерно гађала велике трансформаторе, што је довело до изливања велике количине пиралена у земљиште и водотокове. Пошто су полихлорни бифенили перзистентне супстанце које биолошки организми споро разграђују, они се накупљају у ланцу исхране и на крају доспевају до човека у намирницама које он уноси.



Слика 26. Структурна формула 2,3,4 трихлоро бифенила

Осим у кондензаторима и трансформаторима, полихлорни бифенили се налазе у хидрауличним течностима, флуоресцентним бојама, успоривачима горења, мастилу, лепку, папиру за копирање без угљеника, бојама, пластичним масама, изолаторима жица и имерзионим уљима за микроскоп. Њихова употреба у индустрији је широка зато што имају повољне особине: хемијски су стабилни, тачка кључања им је висока, тешко се пале и понашају се као електро-изолатори. У већини земаља њихова производња је забрањена још од 1979. године. Неки полихлорни бифенили су у течном стању, а нека у чврстом, налик на тамно обојен восак.

Током производње и употребе, пре забране, полихлорни бифенили су доспевали у земљиште и воду. Данас потичу из илегалних депонија отровних материја и из оштећених трансформатора електричне струје, а настају и током спаљивања отпада у инцинераторима У природи остају стабилни дуго времена, и крећу се између воде, тла и ваздуха. Пронађени су у снегу и морској води далеко од места на којима су испуштени у природу; зато их има у свим деловима света. Могу да се акумулирају у листовима и надземним деловима биљака. Акумулирају се и у телима малих организама и риба. У организам човека доспевају ингестијом меса риба које садржи полихлорисане бифениле. Максималне дозвољене концентрације неких од полихлорних бифенила су: за хлор-дифенил оксид – 0,5mg/m^3, а за хлордифенил – 1mg/m^3.

Механизам токсичног дејства полихлорних бифенила није сасвим познат, али донекле подсећа на дејство диоксина. На кожи се јављају хлор-акне (зачепљење лојних жлезда) и жутица због оштећења јетре. Канцерогеност полихлорних бифенила је доказана на животињама, док код људи повећавају учесталост тумора јетре и малигног меланома. Доводе до депресије ендокриног и имунолошког система. За сва наведена токсична дејства најосетљивија су деца у периоду новорођенчета. Код мајмуна, полихлорни бифенили смањују величину тимуса, повећавају осетљивост на Епштајн – Баров вирус, а чешће се јављају пнеумоније и вирусне инфекције. Код људи, ова једињења смањују отпорност на инфекцију Епштајн-Баровим вирусом, па је повећана учесталост не-Хоџкинових лимфома. Од ендокриних жлезда, највише ометају функционисање штитасте и полних жлезда. Показано је да ремете механизме регулације и метаболизма тироидних хормона.

Једна студија је испитала последице дуготрајног уношења полихлорисаних бифенила. У области Великих језера у Америци, дуготрајно конзумирање рибе контаминиране полихлорним бифенилима је било удружено са: снижењем нивоа тироидних хормона у серуму, смањењем средње телесне тежине деце на рођењу и повећањем броја новорођене деце мушког пола. Деца која су била изложена полихлорисаним бифенилима

имала су дефицит у когнитивном развоју, активности и меморији. Такође је било показано да код свих изложених особа долази до пораста холестерола и триглицерида у серуму, и хипертензије.

АЛФА ТУЈОН

Алфа тујон је токсин који се налази у биљци *Artemisia absintum* (у нашем народу позната као пелин). Од те биљке се справља алкохолно пиће које има назив абсинт, у коме се налази значајан проценат алфа тујона. Алфа тујон блокира А-тип рецептора за инхибиторни неуротрансмитер гама-аминобутерну киселину, због чега долази до пренадражености централног нервног система и појаве еуфорије, несанице, халуцинација, делирантног стања (губитак оријентације у времену, простору и према другим личностима), тремора, па чак и епилептичких напада.

Упорно, хронично уживање абсинта може довести до трајних промена на централном нервном систему и појаве психозе или епилепсије. Нарочито је конзумирање абсинта било присутно крајем 19. века у Француској, када је један број уметника и боема постао психотичан због дуготрајног коришћења великих количина абсинта (нпр. Винсент ван Гог). Још од 1915. године абсинт је због своје токсичности забрањен за употребу у Француској и Сједињеним америчким државама, док се у Србији и данас слободно продаје.

У пелину и абсинту се сем алфа тујона налази и бета тујон. Показано је да хронично коришћење овог пића изазива повећано стварање порфирина, тј. може настати стање слично порфирији. Порфирија је болест код које се накупљају међупроизводи у синтези хема, што се манифестује променама на кожи или оштећењем јетре.

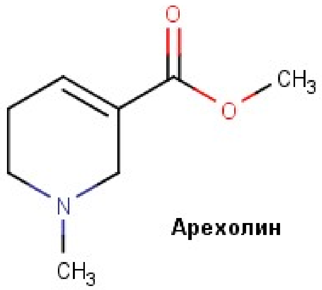
Слика 27. Artemisia absintum

АРЕКОЛИН, АРЕКАИДИН, ГУАВАЦИН И ГУАВАКОЛИН

Ареколин, арекаидин, гуавацин и гуаваколин су алкалоиди из плода биљке *Areca catechu*, који је познат под називом бетел-орах. Издробљен бетел-орах преливен неком алкалијом и умотан у лист пузавице Piper betle свакодневно жваће око 600 милиона људи у свету, јер верују да им то помаже да се боље осећају и да боље варе храну.

Ареколин и остали алкалоиди из бетела делују на више начина: блокирају мускаринске рецепторе, стимулишу никотинске рецепторе и блокирају рецепторе за гама-аминобутерну киселину. Такође се из листа пузавице Piper betle ослобађају супстанце са благим симпатомиметским деловањем. Отуда уживаоци бетела доживљавају еуфорију и осећају се енергичније него иначе. Непосредни ефекти жвакања бетела су палпитације, презнојавање и црвенило лица и врата са осећајем топлоте. Особе које редовно уживају бетел имају повећан ризик од настанка пептичког улкуса и кардиоваскуларних обољења.

Од ареколина и осталих алкалоида током стајања бетела и његове конзумације настају нитрозоамино деривати, који су карциногени. Посебно је карциноген метил-нитрозоамино-пропионитрил. У студијама на животињама је показано да алкалоиди из бетела услед претварања у нитрозоамино деривате изазивају туморе горњих партија дигестивног тракта, док код човека та веза још није сасвим јасна.



Арехолин

Слика 28. Структурна формула арехолина

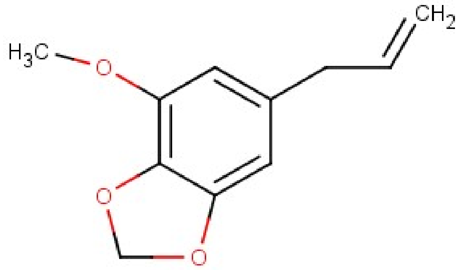
МИРИСТИЦИН

Миристицин је активни принцип мускатног ораха, плода биљке *Myristica fragrans*, која расте на Карипским острвима. Мускатни орах се

користи у исхрани као зачин, а да би дошло до тровања одрасла особа треба да конзумира више од 30 грама ових орашчића.

Миристицин делује као инхибитор моноамино-оксидазе, тако да доводи до накупљања серотонина у мозгу. Осим тога, може се делом метаболисати до једињења које има дејство слично амфетамину. Када се унесе у довољној количини, миристицин изазива тахикардију, анксиозност, агитацију, визуелне халуцинације са искривљењем простора, променама боја, поремећај осећаја за време и осећај да ће се догодити нешто неминовно. Уста су сува, вид је замућен, лице је црвено, долази до ретенције урина и понекада се отровани жали на бол у трбуху. Чешће се може запазити миоза, али има отрованих код којих није дошло до промене дијаметра зенице или који су имали мидријазу. Ретко може доћи до настанка акутне психозе код отроване особе.Симптоми тровања обично настају 3-6 сати од ингестије орашчића, а пролазе после дан-два.

Велика већина пацијената се потпуно опорави. Није потребно применити посебно лечење, осим неге пацијента и "чувања" да се не повреди, уз миран и охрабрујући однос. Превише агитиране особе се могу смирити применом бензодиазепина.



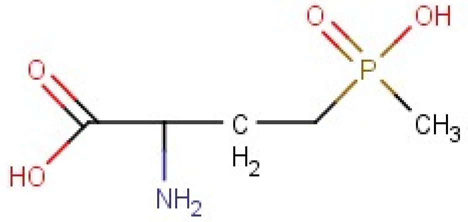
Слика 29. Структурна формула миристицина

ГЛУФОСИНАТ

Један од најчешће коришћених хербицида који делује на све биљке (познат је под трговачкин називом "БАСТА") је глуфосинат. Глуфосинат (други назив: фосфинотрицин) се иначе добија из трипептида биалафоса (фосфинотрицин-аланин-аланин), кога ствара сапрофитна гљивица *Streptomyces hygroscopicus*. Механизам токсичног дејства глуфосината је **иреверзибилна инхибиција глутамин синтетазе**, ензима који ствара глутамин из глутамата. Тиме се ремети равнотежа између синтезе и разградње глутамата у мозгу, који је иначе најраспрострањенији ексцитаторни неуротрансмитер у том органу. Отуда код тровања глуфосинатом доминирају симптоми и знаци од стране централног нервног система.

Карактеристика тровања глуфосинатом је латентни период од 4 до 60 сати по уношењу отрова оралним путем, после кога долази до нагле депресије дисања. Пацијенти понекад имају очувану свест, а понекад западају у кому. Од највећег је значаја на време приметити респираторну депресију и применити вештачку вентилацију док се отров не елиминише. У неким случајевима тровања глуфосинатом настали су епилептички напади, а после опоравка је примећен губитак меморије (слично као код тровања домоичном киселином).

Не постоји специфични антидот за глуфосинат, па лечење осим мера отклањања отрова обухвата интубацију и вештачку вентилацију, како би се пребродио период респираторне депресије.



Слика 30. Структурна формула глуфосината

ХИСТАМИН ИЗ ХРАНЕ

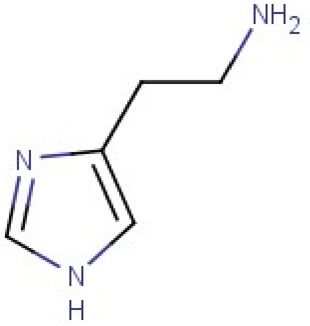
Хистамин се може наћи у већој количини у месу великих риба (посебно оних чије месо је тамне боје) које није чувано на ниској температури. Наиме, многе веће рибе у свом месу имају пуно хистидина, који се под дејством бактерија разлаже до хистамина. Човек се отрује када поједе већу количину меса таквих риба које је дуже стајало на собној температури. Осим хистамина, од хистидина настаје и уроканична киселина, која доводи до дегранулације мастоцита.

Симптоми и знаци тровања месом оваквих риба представљају сумацију активације хистаминских рецептора хистамином, и ослобађања хистамина и других инфламаторних медијатора из мастоцита. Отроване особе имају екстремну хипотензију, тахикардију, црвенило коже лица и врата (понекад и целог тела), бронхоспазам, отежан говор, поремећај вида и губитак свести.

Тровање хистамином се може потврдити мерењем хистамина и метил-хистамина у серуму.

Тровање се лечи применом великих доза кортикостероида (нпр. 1000 милиграма метилпреднизолона), H1 и H2 антихистаминика и агре-

сивним инфузијама кристалоидних и колоидних раствора. Прогноза ових тровања је најчешће добра.



Слика 31. Структурна формула хистамина

ГЛУТАМАТ ИЗ ХРАНЕ

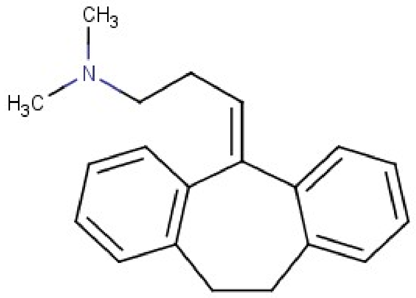
Глутамат је једна од најраспрострањенијих аминокиселина и најважнији ексцитаторни неуротрансмитер у централном нервном систему. Он се често додаје у намирнице да би им поправио укус, јер стимулише посебне рецепторе за укус, тзв. "умами" рецепторе, што дају осећај укуса који није ни кисело, ни слано, ни слатко, ни горко. Показано је да особе које имају ослабљен апетит (нпр. старе, кахектичне особе) узимају ипак више хране ако у њој има глутамата.

Још шездесетих година двадесетог века било је примећено да неке особе које поједу оброк у кинеском ресторану добију главобољу, црвенило лица, мучнину, стезање у грудима и осећај печења на лицу, врату, леђима и раменима. Све наведене промене би трајале у просеку око сат. Претпостављено је тада да је узрок овог синдрома (названог "синдром кинеског ресторана") ингестија веће количине натријум-глутамата, који би преко активације глутаматских рецептора у крвним судовима и на нервним завршецима изазивао наведене промене. Међутим, каснија истраживања нису потврдила ову претпоставку, тако да преовлађује мишљење да "синдром кинеског ресторана" не постоји, или ако и постоји, да није узрокован глутаматом. Зато није забрањена употреба натријум-глутамата као додатка храни.

ТРИЦИКЛИЧНИ АНТИДЕПРЕСИВИ

У трицикличне антидепресиве спадају једињења која у свом молекулу имају три спојена циклуса и азот, а поседују антидепресивно дејство. У

ову групу једињења спадају: амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин, десипрамин, имипрамин, тримипрамин, доксепин и амоксапин. Механизам дејства трициклика је блокада поновног преузимања норадреналина у пресинаптички нервни завршетак; услед накупљања норадреналина у синаптичкој пукотини долази до појачане стимулације а затим десензитизације пресинаптичких алфа рецептора, као и до повећања осетљивости постсинаптичких алфа рецептора.



Слика 32. Структурна формула амитриптилина

Тровања антидепресивима су веома честа, тј. увек су међу неколико најчешћих тровања лековима у већини земаља. Један од разлога за то је чињеница да су депресивни пацијенти по природи своје болести склони самоубиству.

Трициклични антидепресиви се брзо и потпуно апсорбују после оралне примене, и продиру у сва ткива, тако да им је волумен дистрибуције веома велики, и преко 100 литара. Метаболишу се у јетри, често до активних метаболита, који се после коњугације излучују у урину. Време полу-елиминације трициклика је дуже од 24 сата.

Код предозирања трициклика њихови токсични ефекти су последица нагомилавања норадреналина, блокаде алфа рецептора, блокаде мускаринских рецептора и блокаде канала за јон натријума у миокарду. Услед блокаде мускаринских рецептора настају паралитички илеус и пораст телесне температуре због немогућности знојења. У срцу трициклици изазивају синусну тахикардију и продужетак QT – интервала, PR – интервала и QRS – комплекса. Због ових промена слаби снага срчане контракције, па пацијент има хипотензију, а код мањег броја пацијената настају озбиљне коморске аритмије. Једна четвртина отрованих пацијената ће бити у коми, а око 10% ће добити епилептичке нападе. Биохемијским анализама се код већине пацијената може утврдити постојање ацидозе.

У лечењу тровања трициклицима треба испрати желудац и применити активни угаљ. Пацијентима треба дати бикарбонат интравенски, а

затим и уз помоћ фуросемида појачати дијурезу, како би се убрзала елиминација отрова. Обично после примене бикарбоната долази до престанка аритмија и корекције хипотензије. Ако аритмије перзистирају и после примене бикарбоната, треба дати антиаритмике из 1б групе, лидокаин или фенитоин, јер они скраћују трајање акционог потенцијала и интервала у ЕКГ-у. У случају рефрактерне коморске фибрилације, поред дефибрилације електричним путем треба применти магнезијум сулфат интравенски.

Епилептичке нападе лечимо применом бензодиазепина интравенски: лоразепама, диазепама или мидазолама. Хемодијализа и хемоперфузија нису ефикасне код тровања трициклицима због њиховог великог волумена дистрибуције.

БЛОКАТОРИ ПРЕУЗИМАЊА СЕРОТОНИНА

Блокатори преузимања серотонина селективно спречавају повратак серотонина у пресинаптички завршетак, и тако доводе до његовог накупљања у синаптичкој пукотини. У ову групу лекова спадају следећи антидепресиви: флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам и есциталопрам. Осим блокаде преузимања серотонина, ови лекови доводе до стимулације 5-ХТ_{3} и $5\text{-ХТ}_{2Ц}$ постсинаптичких рецептора, затим прво до активације, а потом десензитизације пресинаптичких $5\text{-ХТ}_{1А}$ рецептора и најзад до нисходне регулације постсинаптичких $5\text{-ХТ}_{1А}$ рецептора.

Код највећег броја пацијената који се отрују блокаторима преузимања серотонина симптома нема или се јављају само мучнина, повраћање, тахикардија, тремор и поспаност. Ретки су случајеви пацијената који су после предозирања ових лекова добили епилептичке нападе или коморске аритмије. Међутим, ако пацијент истовремено узме блокатор преузимања серотонина и инхибитор моноаминооксидазе, може се развити ***серотонински синдром***. Овај синдром се састоји од: акатизије, миоклонуса, хиперрефлексије, хипертермије, знојења, хипотензије, ерекције код мушкараца, дрхтања и тремора. Потом настају конвулзије и кома. Ретко због контракција мишића и хиперметаболичког стања могу настати рабдомиолиза, дисеминована интраваскуларна коагулација, кардиоваскуларни колапс и акутни респираторни дистрес синдром. Серотонински синдром углавном сам пролази по прекиду примене лекова. Ако то није довољно, хипертермију лечимо хлађењем и хлорпромазином, вршимо надокнаду течности и електролита, а епилептичке нападе прекидамо бензодиазепинима интравенски. У тешким случајевима предузимамо вешта-

чку седацију, неуромишићну блокаду и вештачку вентилацију. Ципрохептадин блокира $5HT_1$ и $5HT_2$ рецепторе, па може бити од користи.

ХЕТЕРОЦИКЛИЧНИ АНТИДЕПРЕСИВИ

Хетероциклични антидепресиви блокирају преузимање и норадреналина и серотонина, али у различитим односима. Зато тровања овим лековима често имају симптоме и знаке који представљају комбинацију симптома и знакова код тровања трицикличним антидепресивима и блокаторима преузимања серотонина. У хетероцикличне антидепресиве спадају венлафаксин, миртазапин, мапротилин, миансерин, дулоксетин, ребоксетин, бупропион, нефазодон и тразодон.

Код тровања венлафаксином, на пример, код пацијената се могу јавити епилептички напади и коморске аритмије, али и серотонински синдром. Бупропион у дозама већим од 450 мг изазива конвулзије, а може деловати као стимуланс и изазвати агитацију, анорексију, несаницу, па чак и стање слично психози. Миртазапин има централни антихистамински ефекат, а тразодон и нефазодон селују седативно, тако да код тровања може доминирати губитак свести. Нефазодон делује хепатотоксично у случају предозирања.

Лечење тровања хетероциклицима обухвата примену сличних мера као код тровања трициклицима и блокаторима преузимања серотонина.

ИНХИБИТОРИ МОНОАМИНООКСИДАЗЕ

Инхибитори моноаминооксидазе (МАО) могу бити селективни, када инхибирају само МАО – А форму ензима, и неселективни, када инхибирају и МАО – А и МАО – Б форме овог ензима. Селективни МАО – А инхибитор који се највише користи је моклобемид, а неселективни МАО инхбитори су фенелзин и транилципромин. МАО се налази у мембрани митохондрија и то у нервним завршецима, јетри, слузокожи црева, тромбоцитима и другде. У централном нервном систему МАО-А се налази предоминантно у норадренергичким неуронима, а МАО-Б у серотонергичким и хистаминергичким неуронима.

Фармакоконетика инхибитора МАО је донекле слична фармакокинетици осталих антидепресива (висока липофилност, добра апсорпција, велики волумен дистрибуције, метаболизам у јетри), али постоји једна битна разлика. Док се остали антидепреиви метаболишу у јетри на цитохромима, инхибитори МАО се метаболишу у цитоплазми хепатоцита,

реакцијом ацетилације. Зато у мањој мери ступају у фармакокинетске интеракције са другим лековима у односу на остале антидепресиве. С друге стране, око 50% популације чине тзв. спори ацетилатори, који спорије метаболишу МАО инхибиторе, па су код њих тровања овим лековима са тежом клиничком сликом.

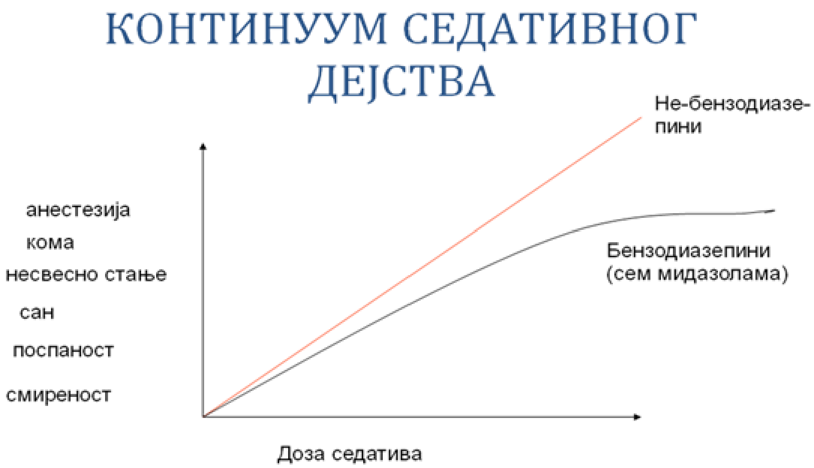
Најчешћи знаци и симптоми тровања МАО инхибиторима су: хиперпирексија, кома, хипотензија и тахикардија, хиперрефлексија и ригидитет мишића. У најтежим случајевима тровања јављају се епилептички напади. Лечење је симптоматско.

БЕНЗОДИАЗЕПИНИ

Бензодиазепински седативи и хипнотици (диазепам, бромазепам, лоразепам, мидазолам, клоназепам, о др.) у својој структурној формули имају бензодиазепински прстен (бензенски прстен спојен са седмочланим диазепинским прстеном) и везују се сви за исто место на рецептору за гама-аминобутерну киселину (ГАБА-у), које називамо бензодиазепински рецептор. Када се они вежу за свој рецептор, иста количина ГАБА-е изазива учесталију активацију рецептора. Како је рецептор за ГАБА-у уствари канал за јоне хлора, учесталија активација ће значити учесталије отварање канала у мембрани неурона, тј. већи улазак јона хлора у неуроне и хиперполаризацију њихове мембране. Хиперполарисани неурони се налазе у стању инхибиције, чиме се остварује инхибиторно, тј. седативно дејство бензодиазепина на централни нервни систем.

Сви бензодиазепини су липофилне супстанце, које се добро апсорбују из гастроинтестиналног тракта, продиру у сва ткива и подлежу метаболизму у јетри.

Добра особина свих бензодиазепина је њихова релативна безбедност. Ма колико повећавали дозу бензодиазепина, никада нећемо моћи да доведемо до инхибиције виталних центара у мозгу – центра за дисање и кардиоваскуларног центра. Код тровања бензодиазепинима пацијент прво запада у сан, а затим у кому. Међутим, уколико се добро негује, он неће умрети у таквој коми, јер она нема довољну дубину. Ситуација се сасвим мења ако се заједно са бензодиазепинима унесе и алкохол или неки други седатив. Тада удружено дејство алкохола и бензодиазепина може довести и до застоја дисања и смрти. Не-бензодиазепински седативи (нпр. барбитурати) немају овакву предност: уколико се доза довољно повећа, долази до инхибиције и виталних центара.



Слика 33. Депресивни ефекат бензодиазепина на централни нервни систем. Ни највеће дозе бензодиазепина не могу довести до застоја дисања, сем ако се не комбинује са другим седативима

Код лечења тровања бензодиазепинима располажемо специфичним антидотом. Лек ***флумазенил*** је компетитивни антагониста бензодиазепина, и може их истиснути са рецептора, доводећи до буђења пацијента. Отрованом пацијенту прво применим 0.2 милиграма флумазенила интравенски током 15 секунди, па ако ни после 60 секунди нема реакције (тј. пацијент се не буди) дајемо нову дозу од 0.1 милиграм. Дозе од 0.1 милиграм се и надаље понављају на сваких 60 секунди, све док се пацијент не пробуди или док не дамо максималну кумулативну дозу од 2 милиграма.

ПРЕГАБАЛИН

Прегабалин је липофилни аналог гама-аминобутерне киселине (ГАБА-е). Апсорбује се комплетно после оралне примене, мало се везује за протеине плазме и има мали волумен дистрибуције (0.5 литара по килограму). Не метаболише се у јетри, и излучује се преко 90% неизмењен у урину.

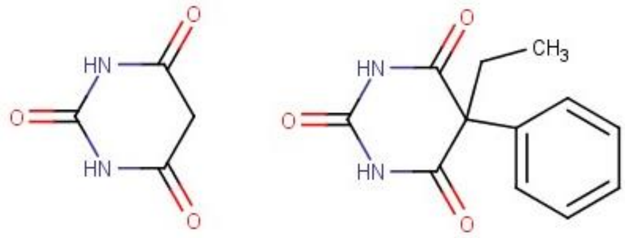
Најчешћа су намерна самотровања прегабалином. Механизам дејства обухвата везивање за α2-δ подјединицу канала за јон калцијума, као и потенцијацију дејства ГАБА-е. Клиничка слика тровања се састоји од поспаности у почетку, да би потом настала кома.

Тровање прегабалином се лечи основном негом болесника, уз употребу механичке вентилације, али само уколико је дисање

компромитовано. Код тешких тровања хемодијализа може бити од велике користи.

БАРБИТУРАТИ

Барбитурати су деривати барбитурне киселине, чији водоници су замењени алкил или арил групама. Барбитурна киселина се иначе добија синтезом из урее и малонилне киселине.



Слика 34. Структурне формуле барбитурне киселине и фенобарбитала

Синтезу барбитурне киселине је први урадио Адолф фон Бајер 1864. године. Барбитал се користио као хипнотик од 1903. године, а фенобарбитал је у употреби од 1912. Све до 1950. године то је био једини широко расположиви седатив.

Барбитурати делују тако што фацилитирају дејство гама-аминобутерне киселине (ГАБА-е). Они се везују за посебно место на ГАБА – А рецепторима и продужавају време за којесу ти рецептори (хлоридни канали) отворени. Улазак хлора у ћелије резултира хиперполаризацијом и инхибицијом активности неурона. Трајање дејства барбитурата зависи од њихове редистрибуције, метаболизма и излучивања. Подела барбитурата према почетку и трајању дејства је приказана у следећој табели.

Табела 2. Подела барбитурата

Категорија барбитурата	Представници	Почетак и трајање дејства
Ултра-краткоделујући	Тиопентал Метхекситал	Почиње после 30 секунди и траје 20 до 30 минута
Краткоделујући	Секобарбитал Пентобарбитал	Дејство траје 2 до 4 сата
Средњеделујући	Бутабарбитал Амобарбитал	Дејство траје 3 до 6 сати
Дугоделујући	Фенобарбитал Барбитал	Дејство траје 6 до 12 сати

Барбитурати се најчешће предозирају намерно, са жељом да се изврши самоубиство, или ређе, убиство. Знаци и симптоми тровања се од-

вијају овим редом: поспаност, ослабљена когниција, ослабљена моторна координација, хипотермија, хипотензија, кома, престанак дисања и престанак рада срца. Дијагнозу тровања барбитуратима можемо потврдити мерењем њихове концентрације у серуму. Токсичне и леталне концентрације барбитурата су приказане у следећој табели.

Табела 3. Токсичне и леталне дозе барбитурата

Врста барбитурата	Токсичне концентрације	Леталне концентрације
Краткоделујући	7 – 10 мг по литру	Више од 10 мг по литру
Средњеделујући	10 – 30 мг политру	Више од 30 мг по литру
Дугоделујући	40 – 80 мг по литру	Више од 80 мг по литру

У лечењу тровања барбитуратима ***не располажемо са специфичним антидотом***. Вреди предузети опште мере отклањања отрова, као што су примена активног угља и хемоперфузија. Ако пацијент јако успори са дисањем, примењујемо вештачку вентилацију, а против хипотензије се боримо инфузијама кристалоидних раствора. У случају тешке хипотензије примењујемо вазоконстрикторе (норадреналин или допамин у инфузији).

БЕТА БЛОКАТОРИ

Постоји велики број бета блокатора који се користе као лекови за хипертензију, срчану инсуфицијенцију, ангину пекторис или атирмије. Неки од њих су неселективни (пропранолол, пиндолол, лабеталол, окспренолол и др.), тј. блокирају и бета 1 и бета 2 рецепторе, док су други селективни само за бета 1 рецепторе (бисопролол, метопролол, бетаксолол, атенолол, есмолол и др.). Најтоксичнији од свих бета блокатора када је у питању предозирање, тј. тровање, је пропранолол.

Када се пропранолол предозира, долази до губитка свести, епилептичких напада, брадикардије, хипогликемије, хипотензије, А-В блока и бронхоспазма. Код отроване особе треба спровести следеће дијагностичке мере: измерити калемију и гликемију, измерити кисеоник и угљен-диоксид у крви, измерити бикарбонате у серуму и урадити ЕКГ.

У лечењу вреди спровести опште мере отклањања отрова, укључујући примену активног угља. Против хипотензије се боримо применом интравенске инфузије физиолошког раствора, а против брадикардије

адреналином или ефедрином. Ако нема одговора на ефедрин или адреналин, треба применити глукагон који делује на срце преко друге врсте рецептора у односу на блокиране бета рецепторе. Могу се још дати и атропин, који блокира мускаринске рецепторе у срцу, и аминофилин, који инхибира фосфодиестеразу и такође убрзава рад срца. Хипогликемију коригујемо применом инфузије 5%-тне глукозе. Хемодијализа није ефикасна код тровања бета-блокаторима због веома великог волумена дистрибуције ових лекова. Епилептички напад прекидамо применом бензодиазепина интравенским путем.

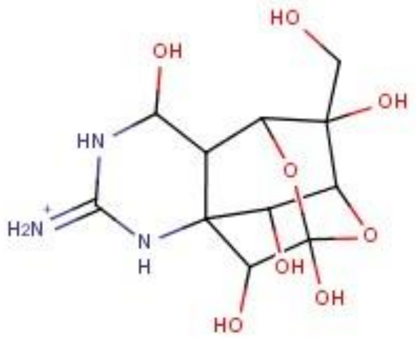
Ако се стање пацијента не поправи на ову терапију, примењује се комбинација инсулина и глукозе ради појачања снаге контракције срца (***тзв. хиперинсулинемија – еугликемија терапија***). Даје се 1ИЈ кристалног инсулина по килограму телесне тежине интравенски, а затим се наставља са инфузијом од 0.5 до 1 ИЈ/kg/сат. Истовремено се даје 0.5г глукозе по килограму телесне тежине интравенски, да би се потом наставила инфузија 0.5 g/kg/сат глукозе интравенски. Треба контролисати гликемију и калемију, и прилагођавати дозу према налазима.

ОТРОВИ КОЈИ ДЕЛУЈУ НА ЈОНСКЕ КАНАЛЕ НА МЕМБРАНАМА ЋЕЛИЈА ЕКСЦИТАБИЛНИХ ТКИВА ИЛИ НА ЕНЗИМЕ КОЈИ ОДРЖАВАЈУ МЕМБРАНСКИ ПОТЕНЦИЈАЛ

ТЕТРОДОТОКСИН

Тетродотоксин је отров који се налази у унутрашњим органима и кожи рибе лоптастог изгледа из приобалних области Јужног Пацифика и Индијског океана. Латински назив рибе је *Lageocephalus scitalleratus*, докје у свету најпознатији њен јапански назив "фугу", што значи "речно прасе". У Јапану постоје посебно лиценцирани кувари који спремају ову рибу за исхрану, али и поред тога, сваке године више десетина људи умре због тровања тетродотоксином. Тровање настаје после ингестије ове рибе у облику различитих јела. Кување и печење не уништавају токсин, јер је термостабилан и хидросолубилан.

Механизам дејства тетродотоксина је блокада јонских канала за натријум, како у неуронима, тако и у ћелијама срчаног и скелетних мишића. Поред тога, тетродотоксин стимулише рецепторе у хемиорецепторској зони продужене мождине, што доводи до депресије центара за дисање и кардиоваскуларни систем.



Слика 35. Структурна формула тетродотоксина

Симптоми и знаци тровања почињу обично већ после пола сата од уношења отрова, и њихова тежина зависи пре свега од укупне количине отрова која је унета. Тровање протиче у фазама:

- **прва фаза:** парестезије око усана и гастроинтестиналне тегобе;
- **друга фаза**: парестезије се шире на труп и екстремитете, и јављају се прве парализе са губитком координације покрета;
- **трећа фаза:** парализа целог тела, афонија и хипотензија;
- **четврта фаза**: губитак свести, комплетна парализа, аритмије и престанак дисања.

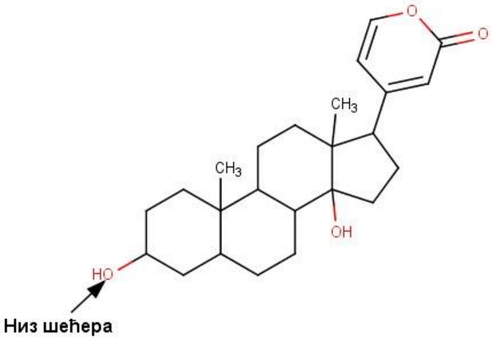
Уколико пацијент преживи тровање, после пар дана долази до комплетног опоравка, без секвела.

За лечење тровања тетродотоксином не постоји специфични антидот. Треба применити опште мере отклањања отрова из гастроинтестиналног тракта, а неки аутори саветују убризгавање 2%-тног раствора натријум бикарбоната у желудац после испирања, јер је токсин лабилан у алкалној средини. Лечење се састоји пре свега од неге пацијента, обезбеђењавештачке вентилације и одржавања артеријског крвног притиска инфузијама и вазопресорима уколико је неопходно. Неки аутори су примењивали и инхибиторе ацетилхолинестеразе (неостигмин) у лечењу, али је успех био мали.

КАРДИОТОНИЧКИ ГЛИКОЗИДИ

Кардиотонички гликозиди се налазе као активни принципи у више биљака, од којих су у Србији најчешће ђурђевак (*Convallaria majalis*: садржи конвалотоксин), вунаста пустикара (*Digitalis lanata*: садржи дигитоксин,

дигоксин, гиталин и гитоксин) и лијандер (*Nerium Oleander*: садржи олеандрин). Кардиотонички гликозиди инхибирајуНа$^{+}$К$^{+}$АТП-азу, услед чега доводе до повећања уласка калцијума у ћелије миокарда и појачане контрактилности. Они такође успоравају спровођење у АВ-чвору и повећавају раздражљивост ћелија миокарда и спроводног система. Симптоми и знаци тровања обухватају екстракардијалне и кардијалне промене. У ***екстракардијалне*** промене спадају мучнина, повраћање, замућенвид(предметиизгледајужутиилизелени), психичке промене које подсећају на психозу, и конвулзије у најтежим случајевима. ***Кардијалне*** промене су: успорен пулс, АВ блок,отказивање СА чвора, појава предводника у АВ чвору, бигеминија (једну нормалну контракцију срца прати једна ектопична), коморска тахикардија, фибрилација, синкопа и смрт.



Слика 36. Структурна формула кардиотоника

У лечењу тровања кардиотоницима користи се специфични антидот – Фаб фрагменти антитела против дигоксина. Ови фрагменти се вежу за дигоксин и друге кардиотонике и онемогућавају њихово токсично дејство на На$^{+}$К$^{+}$АТП-азу. Уобичајенадоза Фаб фрагмената је 380 милиграма. Фрагменти се дају као интравенска инфузија у трајању од око 30 минута, разблажени са 250 мililитара физиолошко граствора. Понекада ови фрагменти изазову хипокалемију код пацијента.

Као родентициди се користе препарати направљени од биљке ***Морски лук*** (*Scila maritima*) који су богати кардиотоничким гликозидима. Тровање оваквим препаратима личи на предозирање кардиотоничких гликозида.

Слика 37. Ђурђевак.

У кинеском леку за срчану инсуфицијенцију справљеном од секрета паротидне и лојних жлезда жабе крастаче *Bufo bufo gargarizans* и *Bufo melanosticus*, се налазе кардиотонички гликозиди буфотенолиди и халуциноген буфотенин. Исте супстанце се могу наћи и у препаратима са афродизијачним дејством за локалну употребу; тровање настаје ако се такви препарати унесу орално. Симптоми и знаци тровања су исти као код тровања дигоксином, а у лечењу се могу користити Фаб фрагменти против дигоксина, јер се они везују и за буфотенолиде.

Тровање јајима обичне жабе крастаче (Bufo bufo)

И обична жаба крастача која живи у Европи садржи у својим кожним жлездама токсин буфагин, који спада у групу кардиотоничких гликозида. Међутим, токсин се може наћи и у јајима, тако да је описан случај тровања јајима жабе крастаче, које је особа конзумирала у супи. Симптоми тровања су били мучнина, повраћање, губитак осећаја у усној дупљи, атрио-вентрикуларни блок првог степена који је потом прешао у комплетан блок и хиперкалијемија. Лечење је било успешно спроведено са 380 милиграма Фаб фрагмената антитела против дигоксина, која делују на све кардиотонике, па и буфагин.

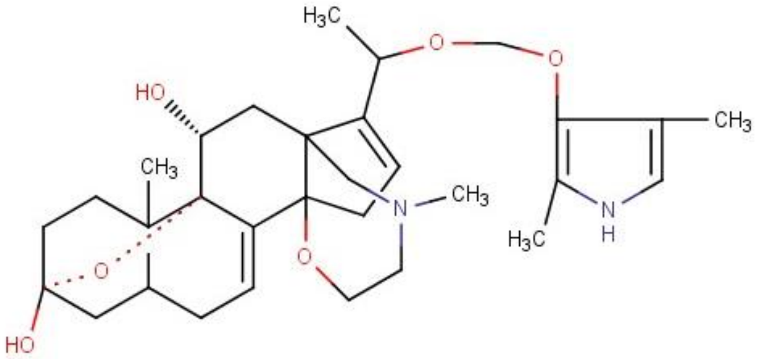
БАТРАХОТОКСИН

Батрахотоксин се везује за јонске канале за натријум у мембранама ексцитабилних ткива (нервно, срчано и мишићно) и отвара их, услед чега

долази до активације ћелија на којима се ови канали налазе. Овај токсин се налази у кожним жлездама малих жаба јарких боја из фамилије *Dendrobatidae*, које живе у Средњој и Јужној Америци. Индијанци из тих крајева су врхове својих стрела умакали у секрет кожних жлезда ових жаба, што би код погођене животиње изазивало неку врсту епилептичког напада и застоја срца, па би је ловци лако ухватили.

У случају да је човек погођен стрелицом натопљеном батрахотоксином, настају снажне мишићне контракције епилептички напади, саливација, диспнеа, аритмије, фибрилација срца и смрт већ после пар минута.Доза батрахотоксина која изазива смрт код 50% експерименталних животиња је свега 0.2 микрограма по килограму.Орално унет батрахотоксин није много отрован, јер је термолабилан (кување га уништава) и јер се метаболише при проласку кроз јетру до неотровних метаболита.

Не постоји специфични антидот, али пошто отров има строидну грађу и донекле подсећа на дигоксин, могу се у лечењу употребити Фаб фрагменти антитела против дигоксина.



Слика 38. Структурна формула батрахотоксина

АКОНИТИН

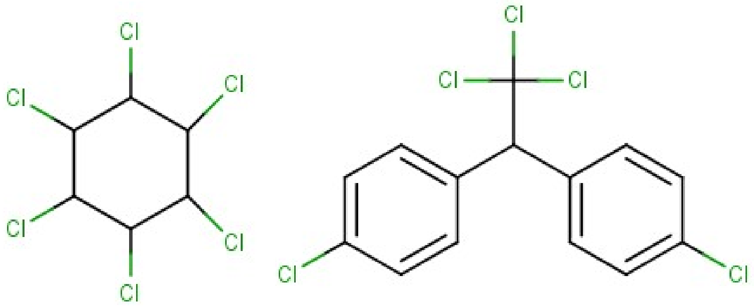
Аконитин је алкалоид из биљке коју народ назива Једић или Љутић (*Aconitum*).Смртоносна доза аконитина за човека је свега 1-2 милиграма. Механизам дејства аконитина је отварање канала за натријум у мембранама ћелија ексцитабилних ткива (нервно, срчано и мишићно). Осим тога, аконитин активира мускаринске рецепторе. После оралног уношења отрова настају мучнина, повраћање, парализа и неосетљивост екстремитета, разне врсте аритмија. Отрована особа умире због фибрилације комора срца.

Аконитин се из организма излучује преко бубрега, са временом полуелиминације од 5 до 15 сати.

Аритмије које изазива аконитин се лече антиаритмиком амјодароном. Не постоји специфични антидот за тровање аконитином.

ОРГАНОХЛОРНИ ИНСЕКТИЦИДИ

Органохлорни инсектициди су органска једињења која имају један или више атома хлора у свом молекулу.Могу се поделити у 4 хемијске групе: (1) дихлоро-дифенил-трихлороетан (ДДТ) и њему слична једињења, (2) циклодиени (ендрин, диелдрин, хлордекон, алдрин), (3) линдан и њему слични хлороциклохексани, и (4) токсафен и њему слична једињења. Сви органохлорни инсектициди се апсорбују у крвоток ако се унесу оралим путем или инхалацијом, а неки од њих добро пролазе и кроз кожу (хексахлорциклохексан, линдан, ендосулфан и циклодиени).Токсафен, мирекс, дикофол и дихлоро-дифенил-трихлороетан (ДДТ) се слабо апсорбују кроз интактну кожу.



Слика 39. Структурне формуле линдана и ДДТ-ја

Када доспеју у крвоток, органохлорни инсектициди се метаболишу у јетри тако што прво долази до одвајања хлора, затим бивају оксидисани, и на крају коњуговани.Главни пут елиминације је преко жучи; међутим, елиминацију успорава постојање ентерохепатичке рециркулације, тј. излучени трансформисани и нетрансформисани молекули се делом поново апсорбују у танком цреву и доспевају у крвоток. Један део органохлорних инсектицида се брзо елиминише (линдан, ендосулфан, ендрин, токсафен, метоксихлор), док се други елиминишу јако споро, нагомилавају се у масном ткиву и теже да продиру у млеко (ДДТ, диелдрин, мирекс, бета изомер хексахлорциклохексана).

Механизам токсичног дејства ДДТ-ја је отварање канала за јон натријума, док остали органохлорни инсектициди делују превасходно преко

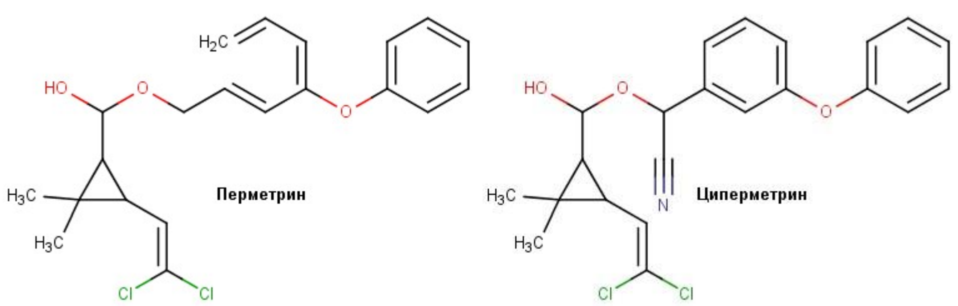
блокаде дејства гама-аминобутерне киселине. Оба механизма доводе до хиперексцитације неурона у централном нервном систему. Симптоми и знаци тровања обухватају: парестезије, тремор, појачане тетивне рефлексе и у најтежим случајевима епилептички напад. Понекада настају епилептички напади изненада, без икакве претходне симптоматологије.Такође, органохлорни инсектициди могу изазвати аритмије коморског типа.

Дијагноза тровања органохлорним инсектицидима се може дефинитивно поставити само мерењем њихове концентрације у крви и другим телесним течностима помоћу хроматографских метода.

Уколико дође до настанка епилептичког статуса, он се прекида применом бензодиазепина, а у рефрактерним случајевима фенобарбиталом или пропофолом. Фенитоин није ефикасан код тровања органохлорним препаратима. Коморске аритмије се могу третирати применом бета блокатора и магнезијум сулфата парентерално.

ПИРЕТРИНИ

Пиретрини су супстанце које се налазе у екстракту цвета хризантеме (*Tenacetum cinerariifolium*), за које је прво било откривено да делују као инсектициди. Пошто се пиретрини брзо разграђују, синтетисане су супстанце сличне пиретринима које називамо пиретроиди, и које се сада због веће постојаности користе као инсектициди. Постоје две групе пиретроида: тип 1, који имају у свом молекулу циклопропан карбоксилну киселину, и тип 2, који имају алфа-цијано групу везану за бензол. За човека су пиретроиди типа 2 токсичнији.



Слика 40. Структурне формуле перметрина и циперметрина

Механизам дејства пиретрина и пиретроида је везивање за канале за јон натријума и ометање њиховог правовременог затварања.Услед тог дејства долази до деполаризације мембране ексцитабилних ћелија (пре

свега нервних ћелија) и пренадражености. Пиретрини се могу унети орални путем, апсорпцијом кроз кожу или путем инхалације.Изазивају парестезије, неосетљивост коже око усана, умор, фасцикулације, лучење пљувачке, а после тешких тровања епилептичке нападе и кому.Када се унесу путем инхалације могу изазвати астматски напад, иритацију дисајних путева и едем плућа.

Не постоји специфични антидот за тровање пиретринима и пиретроидима. Епилептички напади се прекидају применом бензодиазепина (лоразепам, диазепам или мидазолам).За лечење парестезија, посебно после интоксикације преко коже, после темељног прања водом и сапуницом, треба локално применити уље које садржи витамин Е. Може се применити и кукурузно уље, али је оно мање ефикасно.

ЦИГВАТОКСИН

Цигватоксин је природна супстанца коју стварају морске динофлагелате (тзв. микроалге) које живе на површини корала и морске траве. Када динофлагелате поједу рибе које се хране биљкама, токсин прелази у њих, тако да када велике, предаторске рибе поједу мање, токсин се у довољној количини акумулира у њиховом месу. Човек се отрује када поједе месо великих тропских риба. Токсин је без мириса и укуса, термостабилан, тако да га кување не уништава. Молекуларна грађа цигватоксина је врло карактеристична, јер се молекул састоји чак од 13 хетероциклуса везаних један за други.

Механизам дејства цигватоксина је отварање канала за јон натријума у мембрани ексцитабилних ткива, што доводи до деполаризације и ексцитације.

Симптоми тровања се јављају 6 – 48 сати од конзумирања рибе и обухватају: мучнину, повраћање, грчеве у трбуху, пролив, слабост, свраб, парестезије и неосетљивост (посебно на лицу), отежан ход, главобољу, болове у мишићима, дисестезије, брадикардију, палпитације и хипотензију.

За ово тровање не постоји специфичан антидот. Лечење је симптоматско, и углавном се своди на негу пацијента.

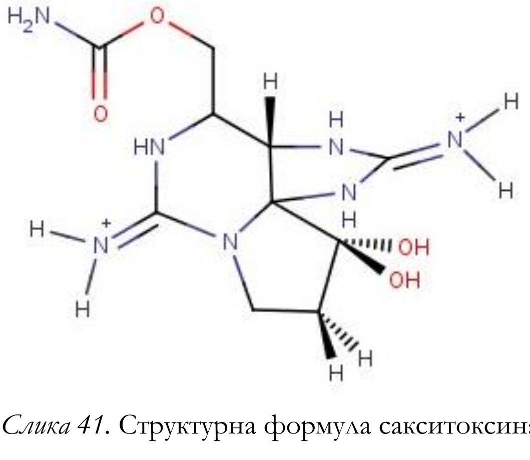
САКСИТОКСИН

Мали морски организам из планктона, динофлагелате *Alexandrium catenella* и неких других, ствара сакситоксин, који се акумулира у шкољкама

што се њима хране. Човек се отрује сакситоксином када поједе шкољке контаминиране отровом, што се обично дешава у месецима када су повољни услови за развој динофлагелата (море тада добија црвенкасту боју од планктона, а народ ту појаву популарно назива "црвена плима"). Највећи број ових тровања је описан на обалама средње Америке и Аљаске, где су повољни услови за развој ових сићушних организама.

Сакситоксин **блокира волтажно-зависне јонске канале за натријум**, због чега изазива симптоме и знаке сличне онима код тровања тетродотоксином. Пацијенти прво осећају парестезије око уста, слабост, атаксију, дистонију и диспнеу, да би затим повраћали и добили хипотензију и тахикардију. Уколико је прогутано довољно отрова, наступиће комплетне парализе скелетних мишића уз престанак дисања и смрт.

Отров се не нагомилава у организму, већ се излучује преко урина неизмењен. Потребно је неговати пацијента и обезбедити ендотрахеалну интубацију и вештачку вентилацију како би се пребродио период респираторне парализе. За хипотензију се дају вазоконстриктори (допамин или норадреналин), а са антисекреторним лековима (блокатори H2 рецептора или блокатори протонске пумпе) се постиже смањење киселости желудачног садржаја, јер се у неутралној средини сакситоксин брже распада. Такође се примењује фуросемид, како би се убрзала елиминација токсина. Уз терапију симптоми и знаци тровања се повлаче за дан-два.



Слика 41. Структурна формула сакситоксина

БРЕВЕТОКСИН

Бреветоксин (или боље речено бреветоксини, пошто има око 10-так сличних молекула са истим или сличним дејством) ствара динофлагелата *Karenia brevis* која живи у Мексичком заливу, Карипском мору и дуж обала

Новог Зеланда. Пошто се шкољке хране овом динофлагелатом, човек се отрује када поједе шкољке које живе у тим водама, посебно у месецима када се јако намноже ове динофлагелате. Када су у великом броју ови мали организми чине да океан има црвенкасту боју, што се популарно зове "Флоридска црвена плима".

Механизам токсичног дејства бреветоксина је његово везивање за волтажно-зависне јонске канале за натријум у нервима и мишићима, које затим отвара. Због уласка натријума у ћелије долази до деполаризације и ексцитације. Бреветоксин је липосолубилан, тако да продире у сва ткива и све ћелије; метаболише се у јетри и примарно излучује преко жучи.

Знаци и симптоми тровања почињу 3-4 сата после оралног уноса шкољки (распон је од 1 до 18 сати). Поред мучнине и повраћања, пацијенти осећају пецкање и утрнулост коже око усана и на лицу уопште, као и на екстремитетима. Затим се јављају атаксија, губитак моторне координације и делимична парализа екстремитета. Отровани такође запиње при говору, и осећа хладно као топло и топло као хладно. Зенице су проширене, пацијенти осећају умор, стезање у грлу и грудима. Веома ретко је пацијентима потребна респираторна подршка.

Пацијенти се углавном спонтано опораве после 2-3 дана, без последица. Осим општих мера отклањања отрова, пацијенти се лече аналгетицима, седативима и евентуално респираторном подршком (вештачком вентилацијом). Нема специфичног антидота.

АНТИАРИТМИЦИ

Механизам тровања и клиничка слика зависе од групе којој антиаритмик припада, тј. од његовог механизма дејства на молекуларном нивоу.

Антиаритмици 1а групе, хинидин, прокаинамид и дизопирамид блокирају канале за јон натријума у ћелијама миокарда, и продужавају PR – интервал, QT – интервал и QRS – комплекс. У случају да се ови антиаритмици предозирају, изазиваће коморске аритмије, посебно коморске тахикардије типа "торсаде", и епилептичке нападе (код тежих тровања). Хинидин осим тога изазива гастроинтестиналне тегобе, хепатитис и крвне дискразије. Прокаинамид осим коморских аритмија изазива и агранулоцитозу. Дизопирамид има и негативно инотропно дејство, па може довести до акутног попуштања срца. Такође су код тровања дизопирамидом присутни антимускарински ефекти и тешка хипогликемија.

Антиаритмици 1б групе, лидокаин, мексилетин, токаинид и други, такође блокирају канале за натријум, али за разлику од антиаритмика из 1а групе, скраћују трајање акционог потенцијала. Код тровања овим ан-

тиаритмицима настају вртоглавица, поспаност и конфузија у почетку, а касније епилептички напади и престанак дисања. На срцу се јављају прогресивни блокови у спровођењу импулса, смањена снага срчане контракције, хипотензија и асистола. Мексилетин и токаинид имају и проаритмогени ефекат. Такође се јављају гастроинтестиналне тегобе.

Антиаритмици 1ц групе, енкаинид, флекаинид и пропафенон, такође блокирају канале за натријум, али не утичу на дужину акционог потенцијала. Енкаинид и флекаинид су најтоксичнији из ове групе, и у великом проценту долази до смртног исхода код тровања флекаинидом. Врло брзо по уношењу велике дозе флекаинида долази до хипотензије и коморских аритмија, које лако прелазе у фибрилацију. У лечењу хемодијализа и хемоперфузија нису од користи због великог волумена дистрибуције флекаинида. Лечење се углавном састоји од корекције нивоа електролита.

Другу групу антиаритмика чине бета блокатори, о којима је већ било речи у посебном поглављу.

Трећу групу антиаритмика чине лекови који продужавају акциони потенцијал и рефрактерни период, највероватније блокадом канала за K+. То су бретилијум, соталол, дофетилид, ибутилид и амјодарон. Соталол осим тога блокира и бета-рецепторе. Код тровања свим наведеним антиаримицима у клиничкој слици доминирају тешка хипотензија (код бретилијума јој претходи краткотрајна фаза хипертензије) и коморске тахикардије типа "торсаде". Поред тога, амјодарон изазива акутни хепатитис са високим вредностима аминотрансфераза у серуму. Против торсаде се боримо интравенским ињекцијама магнезијум сулфата.

Тровање **четвртом групом** антиаритмика (блокатори канала за калицијум, верапамил, дилтиазем) се карактерише релаксацијом глатких мишића крвних судова и успоравањем спровођења у миокарду. Код отрованих особа се могу запазити хипотензија, брадикардија, блок у спровођењу импулса и слабљење срчаних контракција. Пацијент је при свему томе очуване свести, а може се развити и хипергликемија, јер блокатори канала за калцијум смањују ослобађање инсулина из панкреаса. Тровање се лечи применом атропина и калцијум глуконата, 30 милилитара 10%-тног раствора, интравенским путем. Ако се стање пацијента не поправи на ову терапију, примењује се комбинација инсулина и глукозе ради појачања снаге контракције срца (тзв. ***хиперинсулинемија – еугликемија терапија***). Даје се 1ИЈ кристалног инсулина по килограму телесне тежине интравенски, а затим се наставља са инфузијом од 0.5 до 1 ИЈ/kg/сат. Истовремено се даје 0.5 g глукозе по килограму телесне тежине интравенски, да би се потом наставила инфузија 0.5 g/kg/сат

глукозе интравенски. Треба контролисати гликемију и калемију, и прилагођавати дозу према налазима.

ТРОВАЊЕ БРОМИДИМА

Још у 19. веку почео је да се користи калијум бромид, јер је уочено да делује седативно и да смањује либидо. Све до увођења фенобарбитала у терапију 1912. године, бромиди су били главни лек за епилепсију, а од открића фенитоина 1938. више се не користе у лечењу епилепсије. Данас се бромиди користе у препаратима за лечење епилепсије код паса, у развијачима фотографских филмова, и као додатак у неким лековима, као што су декстрометорфан, векуронијум, неостигмин; такође постоје још увек бромоуреиди, супстанце које садрже бром, а које се користе као додаци исхрани (бромисовалијум, бромвалерилуреа, и карбромал) са намером да делују седативно.

Бромиди се комплетно апсорбују после оралне примене и замењују јоне хлора, чак и до 45% количине која се налази у организму. Волумен дистрибуције је око 0.5 литра по килограму. Елиминишу се преко бубрега, али споро – време полу-елиминације је чак 12 дана, тако да код хроничне примене долази до нагомилавања бромида у организму.

Бромиди делују кроз ремећење процеса деполаризације, и кроз потенцијацију дејства ГАБА-е, јер хидрирани јони брома имају мањи пречник од хидрираних јона хлора, тако да при отварању хлорног канала (ГАБА-А рецептор) лакше доводе до хиперполаризације. Акутно тровање је изузетно ретко, јер орално уношење већих количина бромида делује иритабилно на желудац, доводећи до мучнине и повраћања, па се мало од унетог апсорбује. Токсичне ефекте изазивају концентрације бромида у крви преко 50 mg/L.

Хроничан унос бромида доводи до стања које се назива БРОМИЗАМ: летаргија, заплитање језиком у говору, конфузија, атаксија, тремор, птоза, хипотонија, миоклонус, ослабљени тетивни рефлекси, главобоља и кома у најтежим случајевима. Код беба се види да слабије плачу, слабије сисају, имају хипотонију, летаргичне су и ослабљен је Мороов рефлекс. Могу се јавити и најразличитиије психијатријске манифестације, које подсећају на скоро сваку од психијатријских болести На кожи се развијају акне, које наликују на акне после употребе јодида.

Лечење бромизма подразумева агресивну и.в. примену 0.9%-тног натријум хлорида, тако да се постигне диуреза од око 2–4 ml/kg/сат. И.в. хидрацијом се време полу-елиминације бромида смањује са 12 дана на 3 дана. Предуслов за овакву терапију је нормално функционисање срца и

бубрега. Алтернативна терапија је примена хемодијализе, којом се време полу-елиминације бромида скраћује на само 2 сата. Терапија се примењује све док не дође до клиничког опоравка.

ТРОВАЊЕ ЛИТИЈУМОМ

Главни механизам дејства литијума је смањење интраћелијске концентрације инозитола (а тиме и супресија преношења сигнала унутар ћелије преко инозитол-трифосфата) и инхибиција гликоген синтаза киназе 3, ензима који зауставља неуротрофне и неуропротективне процесе. Поред тога, литијум у нервним завршецима смањује ослобађање норадреналина и допамина, и повећава ослобађање серотонина.

Литијум умногоме личи на јон натријума. После оралне примене се комплетно апсорбује, не везује се за протеине плазме, и његов волумен дистрибуције је 0.7–0.9 L/kg. У организму се не метаболише, већ се неизмењен излучује гломерулском филтрацијом. Око 80% литијума који се филтрирао у гломерулима се реапсорбује. Дехидратација и примена тиазидних диуретика смањују излучивање литијума. Време полу-елиминације литијума је 12–27 сати.

Терапијска концентрација литијума у равнотежном стању је 0.6–1.2 mEq/L. Благо тровање настаје при концентрацији 1.5–2.5 mEq/L, умерено са 2.5–3.5 mEq/L, и тешко када је концентрација у плазми >3.5 mEq/L. Акутно тровање настаје ако се унесе >1 g елементарног литијума. Благо акутно тровање литијумом изазива следеће симптоме и знаке: поспаност, тремор, мучнина, повраћање, агитација, хиперрефлексија, слабост мишића и атаксија. Код умереног тровања јављају се још ригидност, ступор, хипотензија и хипертонија. Најтежи случајеви акутног тровања се карактеришу комом, миоклонусом, епи-нападом и отказивањем срца и плућа. У ЕКГ-у се могу видети ST-депресија, брадикардија и обрнути Т-таласи у прекордијалним одводима.

Код неких пацијената се јавља синдром иреверзибилне неуротоксичности (SILENT), тј. код њих заостају трајно оштећења функције малог мозга, чак иако се прекине даља примена литијума (тремор, нестабилан ход, екстрапирамидални симптоми, дизартрија, нистагмус, когнитивни дефекти).

Хронично тровање литијумом се карактерише оштећењем тубула бубрега, оштећењем штитасте жлезде, упорним акнама на кожи лица и трупа и тремором.

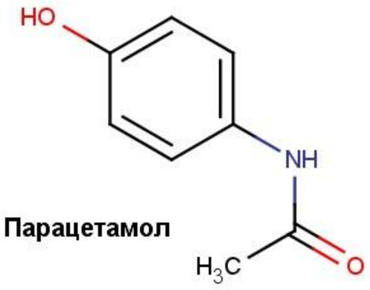
Пацијенти се лече престанком даље примене литијума и интравенским инфузијама физиолошког раствора. Активни угаљ не треба

примењивати, јер не везује литијум. Елиминација из гастроинтестиналног тракта се може убрзати оралним уношењем раствора полиетилен-гликола, који делује као осмотски лаксанс. У случају тешког тровања, пацијента треба хемодијализирати, јер хемодијализа веома ефикасно отклања литијум из крви.

ОКСИДАЦИОНА СРЕДСТВА

ПАРАЦЕТАМОЛ

Парацетамол (ацетаминофен) је слаби аналгетик и антипиретик који се купује у апотекама без рецепта. Управо велика доступност парацетамола је разлог за веома честа тровања тим леком.



Слика 42. Структурна формула парацетамола

Парацетамол се брзо апсорбује из гастроинтестиналног тракта, тако да максималне концентрације у крви постиже већ после 2 сата.Биоискористљивост парацерамола после оралне примене је око 80%, јер се један део метаболише при првом проласку кроз зид црева (сулфатација). Волумен дистрибуције је око 0.9 литара по килограму.

Елиминација парацетамола се одвија преко јетре, где се око 90% лека коњугује са глукуронском киселином или сулфатима, при чему настају неактивни метаболити. Остатак лека се оксидише на цитохромима 3А4 и 2Е1, при чему настаје јако оксидационо средство **н-ацетил-пара-бензохинонимин** (НАПБИ). Када се дају терапијске дозе парацетамола, глутатион се везује за НАПБИ и спречава његово токсично дејство. Ако је

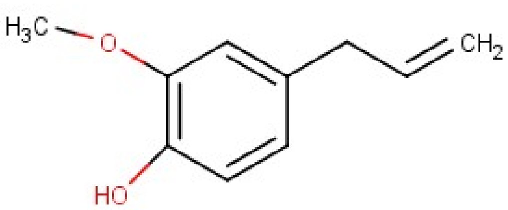
особа предозирана, резерве глутатиона се потроше, и онда се НАПБИ везује за функционалне протеине хепатоцита, доводећи до њиховог оштећења. Величина оштећења директно зависи од унете дозе парацетамола.

Већина пацијената ће после ингестије парацетамола бити без симптома око 48 сати (прва фаза). После наведеног периода долази до испољавања знакова и симптома токсичног хепатитиса: бол у горње-десном делу трбуха, мучнина, повраћање, тахикардија и хипотензија (друга фаза). После 3 дана од уноса отрова настаје хепатичка фаза тровања, која се испољава коагулопатијом, жутицом, енцефалопатијом и хипогликемијом.

Код отрованих особа је неопходно измерити концентрацију парацетамола у серуму, јер од резултата тог мерења зависи даља терапија.Концентрацију парацетамола треба измерити 4 сата после ингестије, а затим са Rumack-Matthew –овог номограма треба очитати да ли је пацијент изнад или испод линије која означава "могућу токсичност".Ако је измерени ниво парацетамола испод те линије, пацијент се може пустити на кућно лечење; ако је ниво парацетамола изнад поменуте линије, пацијента треба хоспитализовати и лечити са ***ацетилцистеином***.Ацетилцистеин треба дати оралним путем, ударну дозу од 140 mg/kg, а затим на свака 4 сата по 70 mg/kg, до укупно 17 доза. Ацетилцистеин је ефикасан уколико се примени у прва 24 сата после тровања. Код тешких пацијената, ацетилцистеин се може применити и интравенски, у виду континуиране инфузије (150 mg/kg током првог сата, затим 50 mg/kg током 4 сата и 100 mg/kg током 16 сати. Око 15% пацијената после инфузије ацетилцистеина добије црвенило, оспу и свраб.

ЕУГЕНОЛ

Еугенол је активни принцип уља које се добија дестилацијом из сувих пупољака каранфилића, биљке која се на латинском назива *Syzygium aromaticum* или *Eugenia caryophyllata* (он чини око 90% уља). Уље каранфилића се налази у многим индустријски произведеним намирницама и биљним лековима. Када се примени локално на слузокожу, еугенол делује локално анестетски, па се зато уље каранфилића користило у народној медицини као средство против зубобоље. Ако би се пушиле цигарете са еугенолом, доћи ће до инхибиције фарингеалног рефлекса услед анестетског деловања, па особа која их је пушила може лако да аспирира храну.



Слика 43. Структурна формула еугенола

Уље од каранфилића је посебно опасно за малу децу, због недовољног капацитета дечије јетре да детоксикује еугенол. Еугенол у јетри подлеже глукуронидацији и сулфатацији, али када се превазиђе капацитет ових метаболичких путева еугенол се метаболише у токсичне продукте са потенцијалом да оксидишу функционалне протеине ћелија и доведу до њихове смрти. Описан је настанак токсичног хепатитиса код мале деце која су попила свега десетак милилитара уља од каранфилића. У овом делу тровање еугенолом личи на тровање парацетамолом, јер се пацијенту може много помоћи инфузијом ацетилцистеина који неутралише токсичне метаболите.

Осим хепатитисом, тровање уљем од каранфилића је праћено комом, депресијом дисања, млечном ацидозом, хипогликемијом и понекада епилептичким нападима. Поред општих мера отклањања отрова, као антидот се користи ацетилцистеин. Остали поремећаји (кома, епилептички напади, ацидоза) се лече одговарајућом терапијом која није специфична за тровање еугенолом.

ПУЛЕГОН И МЕНТОФУРАН

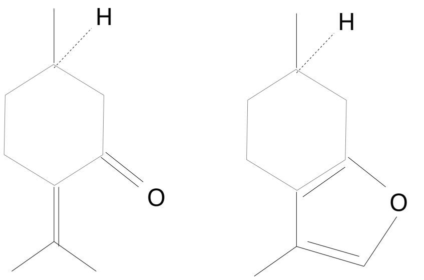
Пулегон је активни принцип из биљака барска нана (метвица, *Mentha pulegium*) и *Hedeoma pulegoides*, који се у јетри оксидацијом и циклизацијом претвара у ментофуран. Као састојак пеперминт уља пулегон се налази у многим намирницама, као што су чајеви, оригано, слаткиши, алкохолна и безалкохолна пића и слично. Сматра се да просечно становник Француске унесе дневно око 40-так милиграма пулегона.

Ментофуран, који настаје из пулегона, се даље претвара у нестабилна и јако реактибилна једињења 8-пулегон-алдехид, незасићене кетоне и пара-крезол. Ова једињења се везују за макромолекуле вршећи њихову даљу оксидацију, тј. мењајући их иреверзибилно, што резултује губитком функције и у крајњем смрти ћелија. Ћелије јетре се у почетку бране природним антиоксиданском глутатионом, који неутралише ове реактивне метаболите. Међутим, ако је унето много отрова, резерве глутатиона се

потроше, и онда ћелије страдају. Пошто се пулегон и ментофуран накупљају у јетри и делом излучују из хепатоцита назад у крв, највећа концентрација ових отрова се постиже у хепатоцитима који су у цетру јетрених лобулуса, тј. око изводне вене. Зато је некроза јетрених ћелија коју изазивају пулегон и ментофуран ***центролобуларног*** типа.

За сада нису доказани нежељени ефекти дуготрајног уношења пулегона у мањим дозама. Пулегон и ментофуран нису генотоксични, канцерогени нити утичу на репродуктивну способност.

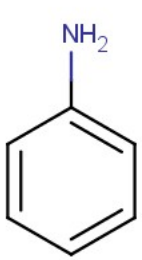
Акутно тровање пулегоном и ментофураном се лечи применом ацетилцистеина, на исте начине и у истим дозама као код тровања парацетамолом.



Слика 44. Структурне формуле пулегона и ментофурана

АНИЛИН

Анилин се у организму претвара у јако оксидативно средство фенил-хидроксил-амин које оксидише хемоглобин у метхемоглобин (то чини тако што двовалентно гвожђе у хемоглобину преводи у тровалентно). Пошто метхемоглобин слабо везује кисеоник, крв постаје деоксигенисана, па се код отрованих развија цијаноза. Летална доза анилина је од 15 до 30 грама.



Слика 45. Структурна формула анилина

Анилин се одлично апсорбује из гастроинтестиналног тракта, преко коже или инхалацијом.Максимална концентрација метхемоглобина се постиже већ после 2 сата од уласка отрова у организам.Исход тровања зависи од нивоа метхемоглобина у крви: када он пређе 70% укупне количине хемоглобина због хипоксије долази до губитка свести и застоја срца.

Анилин такође доводи до хемолизе услед оксидативног деловања на састојке мембране еритроцита, тако да се код пацијента у крви може наћи повишен ниво билирубина. У еритроцитима се могу пронаћи тзв. Хајнцова телашца, која представљају заправо агрегате оксидативно денатурисаног хемоглобина.

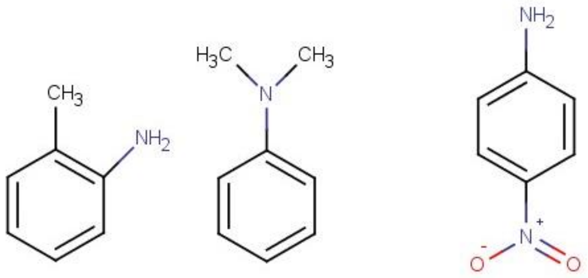
Поред општих мера отклањања отрова, код тровања анилином треба применити метилен-плаво, у почетној дози од 1 до 2 милиграма по килограму телесне тежине, у виду 1%-тног раствора. После сат времена се испољава максимални ефекат метилен-плавог, и тада треба измерити ниво метхемоглобина.Циљ у лечењу метхемоглобинемије је да постигнемо ниво метхемоглобина испод 30%, тако да после иницијалне дозе додајемо још метилен-плавог, до максимално 7 милиграма по килограму укупне дозе. Веће дозе могу парадоксално погоршати метхемоглобинемију.

За успешно дејство метилен плавог неопходно је да у организму има довољно редуковане форме никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата (NADPH), која редукује метилен-плаво у леукометилен-плаво, активан облик, који затим даље редукује гвожђе у хемоглобину из тровалентне у двовалентну форму.

ДИМЕТИЛАНИЛИН, НИТРОАНИЛИН И ТОЛУИДИН

Тровања са диметиланилином, нитроанилином и толуидином (синоним: 2-аминотолуен) се ређе догађају од тровања са анилином. Ове супстанце су споредни продукти процеса производње боја, лекова и пестицида.Њихова токсичност је слична токсичности аналина (нпр. летална доза диметиланилина је око 3.5 грама), као и механизам токсичног дејства (изазивање метхемоглобинемије). У односу на анилин, диметиланилин се одликује **већом депресијом централног нервног система**, а нитроанилин поред метхемоглобинемије доводи **до оштећења јетре** и настанка жутице. Осим метхемоглобинемије, толуидин изазива оштећење бубрега са хематуријом, а после дуготрајног уношења у мањим дозама

(нпр. код радника у фабрикама где се толуен користи или производи) доводи до настанка **карцинома епитела мокраћне бешике**.

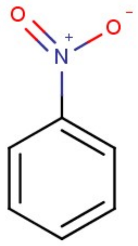


Слика 46. Структурне формуле толуена, диметиланилина и нитроанилина

Лечење тровања са диметиланилином и нитроанилином се поред општих мера спроводи применом метилен-плавог, на исти начин и у истим дозама као код тровања анилином.

НИТРОБЕНЗЕН

Нитробензен је жућкаста уљана течност, растворљива у води, која мирише на горки бадем. Користи се у производњи анилина, боја, лекова, средстава за полирање метала и ципела, као и у процесу штампе.



Слика 47. Структурна формула нитробензена

Нитробензен оксидише хемоглобин у метхемоглобин. Смртоносна доза је 3 до 6 грама. Иначе у еритроцитима постоји заштитни антиоксидативни механизам: хексозо-монофосфатни пут који уз помоћ глутатиона неутралише оксидативне агенсе. Други вид физиолошке заштите су ензими диафораза 1 (никотинамид-аденин-динуклеотид метхемоглобин редуктаза) и дијафораза 2 (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат метхемоглобин редуктаза) који метхемоглобин "враћају" назад у хемоглобин.

Метхемоглобинемија од 20 до 30% изазива замор, главобољу и мучнину. Од 30 до 45% метхемоглобина доводи до тахикардије, диспнеје

и летаргије. Метхемоглобинемија преко 50% доводи до аритмија, коме, епилептичких напада, млечне ацидозе и застоја срца.

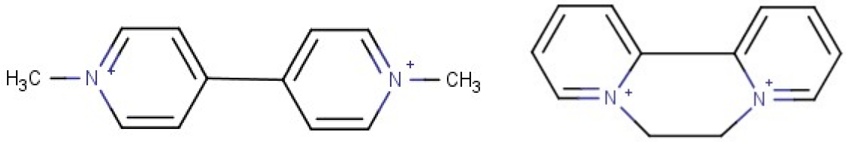
Тровање нитробензеном се лечи применом метилен-плавог, на исти начин и у истим дозама као код тровања анилином.

ПАРАКВАТ И ДИКВАТ

Од **бипиридила**, паракват је највише коришћен хербицид. Растворљив је у води. Паракват се у плућима накупља и тамо инхибира ензим супероксид-дисмутазу, због чега плућни паренхим постаје посебно осетљив на токсично дејство кисеоника. Такође се претвара у редуковану монокатјонску форму, која се затим реоксидише, и у присуству кисеоника ствара супероксидни анјон, водоник пероксид и хидрокси групу, што оштећује пнеумоците. После оралног уноса одмах настаје иритација дигестивног тракта (крвављење, болови). Стање може почети да се поправља, да би после неколико дана наступио едем плућа који прогредира у плућну фиброзу већ за недељу-две.Такође долази до оштећења миокарда (јављају се аритмије), јетре и бубрега (настаје акутна некроза тубула). Паракват је изузетно токсична супстанца, јер је смртоносна доза за човека после оралног уноса свега 4 mg/kg.Од орално унете дозе параквата апсорбује се само 5%.

Тровање паракватом се може доказати његовим мерењем у серуму, и дитионитским тестом у мокраћи (у присуству параквата настаје плава боја).

Терапија тровања је само симптоматска. Контраиндикована је примена кисеоника, јер он може погоршати оштећење плућа. Треба испрати желудац, дати активни угаљ и лаксансе. Хемоперфузија може бити корисна у лечењу овог тровања.



Слика 48. Структурне формуле параквата и диквата

Дикват има исти механизам токсичног дејства као паракват, али се за разлику од овог другог дикват не накупља у плућима. Зато се код тровања дикватом не јавља фиброза плућа, већ долази само до оштећења јетре и бубрега. Код диквата се још јавља паралитички илеус са накупљањем течности у цревима, што може довести до настанка хипотензије и шока.

Један број пацијената отрованих дикватом такође развија инфаркте у можданом стаблу или интракранијално крварење.

Тровање дикватом се лечи на исти начин као и тровање паракватом.

АЗОТ-ДИОКСИД И ОЗОН

Азот-диоксид (NO_2) и озон (O_3) су гасови који изазивају један број индустријских тровања због свог оксидативног деловања. Тровање азот-диоксидом се најчешће јавља код радника који раде са силажом на пољопривредним добрима, код радника који одржавају клизалишта са ледом или код особа које раде у близини мотора са унутрашњим сагоревањем. Озон се ствара приликом електричних пражњења и при раду фотокопира и ласерских штампача. Доводи до пероксидације незасићених масних киселина и аминокиселина које имају сумпор (S), реметећи тиме функцију ћелијских мембрана.

За разлику од SO_2 који оштећује горње дисајне путеве, NO_2 и O_3 изазивају оштећење алвеола и најситнијих бронхиола. Од азот диоксида у плућима настаје пероксинитрит (ONOO-) који оштећује мембрану пнеумоцита. Јавља се токсични едем плућа, често после латентног периода од више часова (понекад и 48 часова). Пацијент кашље, има хемоптизије, диспнеу, бол у грудном кошу, осећа главобољу и повраћа. Лечење је симптоматско: примена кисеоника и кортикостероида.

Азот диоксид је жућкасте до црвенкасте боје.

АРИСТОЛОХИЧНЕ КИСЕЛИНЕ

Аристолохичне киселине су нитрофенантренска једињења која се налазе у биљкама из фамилије *Aristolochiaceae*. У Србији је нарочито присутна врста *Aristolochia clematitis* коју народ назива "вучија јабука" или "вучија шапа". Доминантне форме аристолохичних киселина су аристолохична киселина 1 и аристолохична киселина 2.

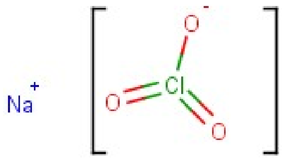
Слика 49. Структурна формула аристолохичне киселине

Човек уноси аристолохичне киселине у хлебу или пециву справљеном од жита контаминираног са "вучијом јабуком". Аристолохичне киселине се у ћелијама метаболишу до аристолактама, а они даље до Н-ацилнитренијум јона који се везује за пуринске базе у ДНК или за друге функционалне молекуле који садрже азот. Због тога аристолохичне киселине делују мутагено и канцерогено код животиња, повећавајући учесталост најразличитијих врста малигнитета. Код човека је показана веза конзумирања аристолохичних киселина и карцинома мокраћне бешике. Осим тога, оне оштећују тубуле бубрега и постепено доводе до интерстицијалне фиброзе праћене пропадањем бубрежне функције, све до најтежих облика хроничне реналне инсуфицијенције. Постоје студије које су повезале појаву Балканске нефропатије са конзумирањем производа од жита контаминираног "вучијом јабуком".

Слика 50. Вучија јабука.

НАТРИЈУМ ХЛОРАТ

Натријум хлорат је неселективан хербицид, који се користи за уништавање свих биљака на местима где је неопходно њихово одсуство, нпр. поред ивице аутопута. Смртоносна доза овог отрова за човека је 5 до 10 грама. Механизам токсичног дејства почива на великој склоности натријум хлората да оксидише друге молекуле. Он прво преводи хемоглобин у метхемоглобин због оксидације гваожђа у хему, које из двовалентног прелази у тровалентни облик. Потом, када се исцрпу антиоксидативни капацитети еритроцита, настаје хемолиза, која покреће механизам дисеминоване интраваскуларне коагулације и зачепљења тубула бубрега цилиндрима хемоглобина, праћеног акутном бубрежном инсуфицијенцијом.



Слика 51. Структурна формула натријум хлората

Ако пацијент отров унесе оралним путем, осећаће мучнину и повраћаће, биће цијанотичан и отежано ће дисати.

У лечењу метхемоглобинемије примена метилен плавог није ефикасна, јер натријум хлорат денатурише глукозо-6-фосфат-дехидрогеназу која је неопходна за синтезу NADPH (никотинамид-аденин-динуклеотид фосфат).

Лечење тровања натријум хлоратом обухвата опште мере отклањања отрова, интравенску примену 500 милилитара 1%-тног натријум-тиосулфата и примену натријум бикарбоната. Против акутне бубрежне инсуфицијенције се боримо применом фуросемида и манитола, а затим, ако примарно лечење није успешно, хемодијализом.

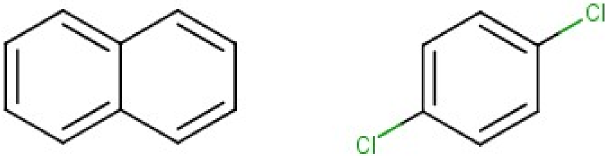
НАФТАЛЕН

Нафтален је бициклични ароматични угљоводоник који се користи у куглицама за растеривање мољаца. Није растворљив у води. Једна куглица може садржавати од 0.5 до 5 грама нафталена.

Нафтален делује токсичности због свог оксидативног дејства и оксидативног дејства својих метаболита - прво преводи хемоглобин у метхемоглобин због оксидације гваожђа у хему, које из двовалентног прелази у тровалентни облик. Када се исцрпу антиоксидативни капацитети еритроцита, настаје хемолиза, која покреће механизам дисеминоване интраваскуларне коагулације и зачепљења тубула бубрега цилиндрима хемоглобина, праћеног акутном бубрежном инсуфицијенцијом. Колико далеко ће доспети поменута оштећења организма зависи од укупне унете дозе нафталена.

Поред општих мера отклањања отрова, у лечењу тровања нафталеном се користе метилен плаво и екссангвино-трансфузија ("замена крви"). Метилен плаво у присуству NADPH и метхемоглобин редуктазе прима један електрон и постаје леуко-метилен плаво, једињење које затим тај електрон предаје гвожђу у метхемноглобину и редукује га до двовалентне форме. Тако се метхемоглобин претвара у хемоглобин. Није познато да ли је хемодијализа од користи за отклањање самог отрова.

Куглице против мољаца могу садржати камфор, нафтален или парадихлоробензен. Парадихлоробензен је најмање токсичан од ове три супстанце, и ако је особа прогутала куглице са њим, не мора да буде лечена у болници. Шта садрже куглице можемо одредити једноставним тестом: куглице са парахлоробензеном тону и у сланој, и у обичној води, куглице са нафталеном тону у обичној, а пливају на сланој води, док куглице са камфором пливају и на обичној и на сланој води.



Слика 52. Структурне формуле нафталена и парадихлоробензена

ПАРАДИХЛОРОБЕНЗЕН

Парадихлоробензен је супстанца у виду безбојних до беличастих кристала, која на собној температури сублимира и даје јак, непријатан мирис. Користи се пре свега у куглицама за растеривање мољаца, али и у

таблетама које се убацују у писоаре и канте за смеће како би се ублажили непријатни мириси.

Парахлородибензен није претерано токсична супстанца (LD_{50} доза за парадихлоробензен код животиња је већа од 500 милиграма по килограму), али ипак може изазвати тровање код човека. Ако дође у контакт са слузокожама или кожом изазива лакши облик иритације. После уношења већих количина парадихлоробензена описана је појава хемолитичке анемије.

Дуготрајно уношење парадихлоробензена оралним путем или инхалацијом може довести до леукоенцефалопатије и неуролошких поремећаја: атаксија, губитак координације покрета, слабост екстремитета, неразумљив говор и слабљење тетивних рефлекса.

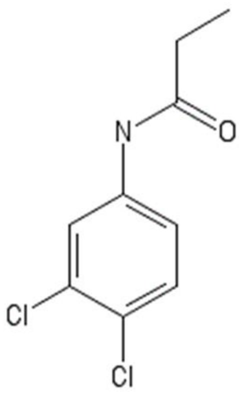
Највероватнији механизам токсичног дејства парадихлоробензена је оксидативно оштећење ткива преко његових реактивних метаболита.

Лечење тровања овом супстанцом је симптоматско, уз опште мере отклањања отрова.

ПРОПАНИЛ

Пропанил је хербицид који се највише користи за заштиту усева пиринча од корова. Пропанил и његов метаболит дихлороанилид оксидишу гвожђе у хему из двовалентног у тровалентни облик, стварајући метхемоглобин, који слабије везује кисеоник и доводи до ткивне хипоксије.

Симптоми тровања обухватају: бол у трбуху, мучнину и повраћање, централну или периферну цијанозу, главобољу, хипотензију, брадикардију, ацидозу, чак и депресију дисања. У тешким случајевима настаје хемолитичка анемија. Тровање се лечи применом метилен плавог (интравенски, 1-2 милиграма по килограму). У случају неуспеха терапије метилен плавим, код тешких тровања, ефикасна је ексангвинотрансфузија, тј. замена комплетне крви.



Слика 53. Структурна формула пропанила.

КАУСТИЧНА/ДЕНАТУРИШУЋА СРЕДСТВА

ТРОВАЊЕ КИСЕЛИНАМА И БАЗАМА

Под јаким киселинама се подразумевају супстанце чији pH је испод 2, а под јаким базама супстанце чији pH је већи од 12. Уколико се прогутају јаке киселине или базе, оне изазивају изумирање (некрозу) свих структура са којима дођу у додир. Пре свега некрозе настају на уснама и око њих, у усној дупљи и на једњаку. Киселине доводе до тзв, ***коагулационе*** некрозе, која је крута и задржава облик органа који је оштећен. На површини шупљих органа се формира некротична маса коју називамо есхара, и која штити дубље слојеве ткива од оштећења. Базе доводе до ***колликвационе*** некрозе, код које се захваћено ткиво претвара у кашасту масу (у основи колликвације су сапонификација масних киселина и прелазак ћелијских протеина у екстраћелијску течност). Дубина оштећења једњака после дејства база је већа него после дејства киселина. Базе изазивају изражен едем који траје око 48 сати, и некада може угрозити дисајне путеве. Степени оштећења једњака киселинама или базама су: I степен – само хиперемија и едем; IIа степен – улцерације слузокоже, које нису циркумферентне; IIб степен – циркумферентне улцерације слузокоже и III степен – некроза целе дебљине зида једњака са следственом перфорацијом.

После отпадања некротичних маса са површине једњака и желуца заостаје рањава површина која се брзо испуни гранулационим ткивом. Гранулационо ткиво доводи до зарастања праћеног фиброзним ожиљцима, који доводе до сужења (стенозе, стриктуре) једњака или желуца. Пацијентикојипреживеосим сужењаједњакаимају 1000 путавећиризикоднастанкакарцинома једњака.

Код тровања киселинама и базама пацијент трпи јаке болове, и обично је у стању кардиоваскуларног колапса. Никако се не сме изазивати повраћање код таквих пацијената, нити им се сме испирати желудац! Обе интервенције ће се завршити перфорацијом једњака, која директно резултира медијастинитисом са фаталним исходом. Пацијенту у први мах треба дати само да пије воду или млеко (мале количине) како би се унета киселина или база разредили (али само ако је отровани затечен непосредно по уношењу отрова). Никако пацијентима не давати слабу или јаку базу ако је отрован киселином и обрнуто. Када базе и киселине реагују међусобно долази до неутрализације, којом приликом се ослобађа велика количина топлоте, што додатно оштећује ткиво. Такође треба дати опиоидни аналгетик морфин, ради сузбијања бола. Отрованог треба затим обавезно хоспитализовати, и сузбијати кардиоваскуларни колапс инфузијама, а инфекцију антибиотицима (од антибиотика лечење се започиње неким од цефалоспорина треће генерације). Такође пацијентима треба давати блокатор протонске пумпе, како би се спречило додатнооштећење слузокоже услед дејства хлороводоничне киселине.

Степен оштећења слузокоже једњака и желуца се може проценити езофагогастроскопијом, којасеможеурадитиурокуод 12h од тровања, аникакокаснијеод 24h. Ендоскопијајеконтраиндикованаод 5. до 14. данапослетровања, јерјетадазидједњаканајслабији, па у току дијагностике може настати перфорација.

Болесник не сме да узима никакву храну више недеља, све док ране у усној дупљи и на једњаку не зарасту. Тада ће почети дуготрајна и упорна борба са стенозама једњака услед фиброзе, које се лече применом кортикостероида (дексаметазон 10 мги.в. дневно код одраслих, и 0.6 мг/кгкод деце) и бужирањем (дилатацијом једњака помоћу металних штапова, тзв. бужија). У међувремену се болесник храни парентерално.

Базе изазивају обично дубље некрозе од киселина, али код тровања киселинама у мањег броја болесника може настати и додатна компликација: акутна бубрежна инсуфицијенција. Приликом коагулације ткива једњака понекад настају абнормални протеини мањих молекуларних тежина, који продиру у крв, доспевају у бубреге и тамо после филтрације у гломерулима запуше тубуле. О томе треба водити рачуна, и на прву појаву смањења диурезе код отрованих болесника реаговати применом високих

доза диуретика Хенлеове петље и појачањем инфузија кристалоидних раствора.

Код тровања каустицима **цинк хлоридом ($ZnCl_2$) и живиним хлоридом ($HgCl_2$)**, и поред опасности од перфорације изузетно се испира желудац и да је активни угаљ. Због велике системске токсичности цинка и живе, треба све учинити да се спречи апсорпција отрова, па и по цену великог ризика одперфорације.

Флуороводонична киселина се користи за гравирање стакла, при производњи силиконских чипова, за обраду метала и при обогаћивању уранијума. $NaFiNH_4HF_2$ се у ткивима претварају у флуороводоничну киселину и тако делују токсично. При контакту са ткивима флуороводонична киселина делује каустично, али настају и системске промене: ацидоза, хипокалцемија и хипомагнезијемија (због везивања јона флуорида за калцијум и магнезијум). Флуориди такође ометају рад Кребсовог циклуса, натријум, калијум АТП-азе, аденилат циклазе и ацетилхолинестеразе, што све резултује изласком калијума из ћелија и хиперкалемијом. Услед поремећаја нивоа калијума, калцијума и магнезијума долази до коморских аритмија, фибрилације и смрти пацијента.

Концентрација флуорида у серуму се може измерити флуорид-сензитивном електродом.

Тровање флуороводоничном киселином преко коже се лечи локалним испирањем са пуно воде и применом гела који садржи калцијум-глуконат, како би се калцијум везао за флуорид и спречио његову апсорпцију. Хипокалцемија се лечи интравенском применом 10 мililитара 10%-тног калцијум глуконата, а хипомагнезијемија интравенском применом 20 милитара 20%-тног раствора магнезијум сулфата. Хиперкалемију лечимо применом кристалног инсулина и инфузије глукозе.

Флуороводонична киселина може настати и у респираторним путевима, ако особа удише **гас флуороводоник** (који се доста користи у грађевинарству), који се у њу претвара. У том случају ће доћи до иритације горњих дисајних путева, са кашљем, убрзаним и отежаним дисањем и бронхоспазмом. Ако се преко небулизатора пацијенту примени 2.5%-тни калцијум глуконат, он ће довести до стварања калцијум флуорида, који се неће апсорбовати у крвоток. У противном, јони флуора ће продрети у крвотоок, и изазвати већ поменута системска токсична дејства.

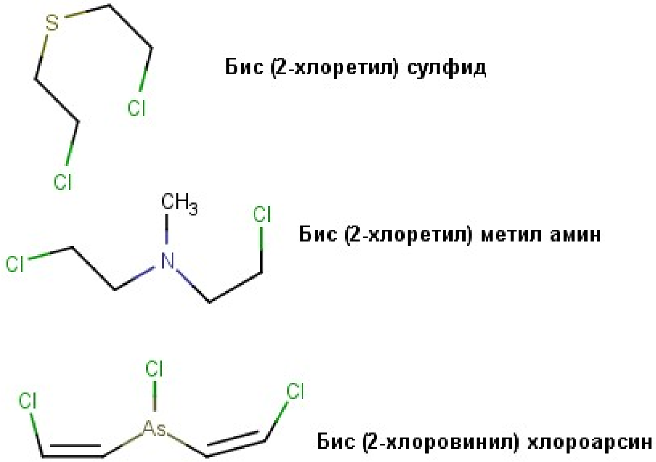
СУМПОР ДИОКСИД

Сумпор-диоксид (SO_2) је индустријски гас који настаје при сагоревању фосилних горива, па су тровања најчешћа код радника у производ-

њи, нпр. при производњи папира. SO_2 се раствара у слузокожи бронхија и са водом гради сумпорасту и сумпорну киселину које оштећују епител. Развија се клиничка слика слична акутном бронхитису са спастичном компонентом. Код тежих товања сумпор-диоксид доспева дубље у дисајне путеве, па могу настати бронхиолитис и едем плућа. Тровање се лечи симптоматски, применом бронходилататора, антибиотика и антиинфламаторних лекова.

БОЈНИ ОТРОВИ ПЛИКАВЦИ

Пликавци су супстанце које ако се примене на кожу изазивају пликове, налик на оне који настају после опекотина. Најзначајнији бојни отрови пликавци су бис(2-хлороетил) сулфид, азотни пликавци (у себи садрже хлороетил или хлорометил радикале везане за азот) и луизити (хлороетил радикали су везани за тровалентни арсен). Бис (2-хлороетил) сулфид у чистој форми је без мириса и боје, али када се масовно производи садржи нечистоће које му дају карактеристичан мирис налик на мирис сенфа, па је због тога популарно назван "сенф гас". Једино је он до сада заиста и употребљен као бојни отров. Од пликаваца је касније изведен мехлоретамин, супстанца која се данас користи као цитостатик у лечењу малигних тумора.



Слика 54. Структурне формуле пликаваца

Бис (2-хлороетил) сулфид је јако липофилан и брзо продире кроз кожу. У ћелијама се претвара у јако реактибилан сулфонијум јон, који се иреверзибилно везује за азот на позицији 7 гуанина из дезоксирибону-

клеинске киселине (ДНК), ометајући њено функционисање. Азотни пликавци и луизити се везују ковалентно за сулфхидрилне групе функционалних протеина.

Пошто се примењују у виду аеросола, пликавци нападају вежњачу, дисајне путеве и кожу. Постоји ***латентни период*** од излагања отрову до појаве симптома: хемијско оштећење почиње после минут-два, али се бол јавља тек после 4-6 сати. У зависности од количине отрова који је доспео у контакт са кожом или слузокожом, настају следећи симптоми и знаци: (1) на оку - од коњуктивитиса до замућења и перфорације рожњаче; (2) на кожи – од црвенила до пликова и некрозе коже; (3) на респираторним путевима – од ринитиса, трахеитиса и бронхитиса до едема и некрозе ларинкса са опструкцијом.

Тровање са бис (2-хлороетил) сулфидом и азотним пликавцима се лечи испирањем ока са пуно стерилне воде, док се са коже пликавци скидају помоћу Фулерове земље (бентонита, врсте глине). Уколико се капци лепе један за други због оштећења, треба применити стерилни гел од петролеја који ће спречити слепљивање; блефароспазам (грч очних капака) се лечи применом капи 1%-тног атропина. Пликови на кожи се лече као и опекотине, стерилним превијањем уз употребу антисептика (нпр. сребро-сулфадиазин крем или повидон јодид маст). Уколико дође до инфекције оштећених слузокожа и коже, примењују се антибиотици. Такође пацијенту треба дати аналгетике.

Уколико је тровање изазвано луизитима, који садрже арсен, примењује се маст са димеркаптопропанолом (димеркапролом) на кожу или у око. Димеркапрол се у случају тежих тровања даје парентерално у виду дубоке интрамускуларне ињекције, у дози од 5 mg/kg.Ова доза се понавља после 4, 8 и 12 сати.

ХЛОРНИ ГАС

На собној температури хлорни гас је смрдљив, жуто-зелене боје.Приликом удисања хлор продире дубоко у плућа, јер због своје умерене растворљивости у води не изазива одмах надражај горњих дисајних путева, који би провоцирао кашаљ. У контакту са водом на слузокожи хлор ствара хипохлорасту киселину, хлороводоничну киселину и слободне кисеоничке радикале.Ови продукти неспецифично оштећују функционалне протеине и незасићене масне киселине у мембранама ћелија дисајних путева, што резултује бронхитисом, алвеолитисом и едемом плућа.

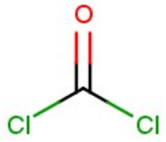
Слика 55. Структурна формула хлора

Отровани пацијент има нападе кашља, диспнеу, повраћа, појачано лучење пљувачке и суза, цурење из носа.

Не постоји специфични атнидот за хлор.Пацијенту треба дати кисеоник, а у случају тешких тровања примењује се вештачка вентилација са позитивним притиском на крају издисаја. Едем плућа се лечи применом диуретика Хенлеове петље. Бронхоспазам сузбијамо применом салбутамола и/или ипратропијума путем инхалације, а у тешким тровањима дајемо и аминофилин интравенски.Такође се могу применити натријум бикарбонат помоћу небулизатора, и кортикостероиди парентерално. Очи треба испрати са великом количином физиолошког раствора или воде.

ФОЗГЕН

Фозген је у Првом светском рату коришћен као бојни отров и одговоран је за највећи број смртних исхода проузрокованих бојним отровима. Фозген чак и у великим концентрацијама има веома слаб мирис, тако да га је тешко препознати. Механизам токсичног дејства обухвата везивање за сулфхидрилне, амино и хидроксилне групе функционалних макромолекула, после чега они престају да обављају своје задатке у ћелијама.



Слика 56. Структурна формула фозгена

Симптоми и знаци токсичног дејства фозгена се јављају карактеристично после латентног периода, који траје понекад и више сати. Пошто се уноси углавном удисањем, први симптоми обухватају брзо и плитко дисање, брадикардију и снижен артеријски крвни притисак. Такође се јављају знаци активације парасимпатикуса: појачано лучење пљувачке, умокравање, мучнина и дефекација. Ако је унета довољна количина отрова, настаће едем плућа и хипоксија.

У први мах пацијента треба изнети на чист ваздух и загрејати. Уколико је дошло до настанка едема плућа, примењује се вештачка вентила-

ција уз примену беклометазона и натријум бикарбоната у виду инхалације. Уколико дође до опструкције дисајних путева примењује се аминофилин парнтерално, а код најтежих тровања треба дати натријум бикарбонат и интравенски. Корисна је и примена сурфактанта преко респираторних путева (дипалмитоил фосфатидилхолин или холестерол палмитат).

ЕТИЛЕН ОКСИД

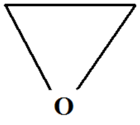
Етилен оксид је је на собној температури и нормалном атмосферском притиску гас без боје, слаткастог мириса који личи на мирис етра. Запаљив је, експлозиван и лако пенетрира дубоко у ткива. Користи се као средство за стерилизациију болесничких постеља и осталих великих предмета који не могу да се стерилишу у сувим стерилизаторима или аутоклавима. Такође је нашао употребу као фумигант и фунгицид током производње медицинске опреме.

Механизам токсичног дејства етилен оксида (други назив: епоксид) се заснива на његовој склоности да алкилира макромолекуле у ћелијама доводећи до губитка њихове функције и смрти. Пошто се уноси инхалацијом, доводи до иритације респираторних путева и едема плућа, као и остали алкилирајући агенси. Такође се ремети функционисање централног нервног система, па отрована особа губи свест и могу настати епилептички напади. Карактеристично је да симптоми од стране централног нервног система и едем плућа могу настати тек после латентног периода од 6 до 72 сата.

Ако се кожа или вежњача ока изложе високој концентрацији етилен оксида као гаса, може настати иритација, са појавом пликова и улкуса на рожњачи. И овде је карактеристичан латентни период од 5 сати, рачунајући од момента излагања епоксиду до момента настанка лезија. Хронична изложеност епоксиду доводи до сензибилизације особе и могућности настанка алергијске реакције при поновном излагању.

Етилен оксид је тератоген, канцероген и повећава учесталост спонтаних абортуса.

Лечење тровања етилен оксидом је симптоматско, пошто не постоји специфични антидот.



Слика 57. Структурна формула етилен оксида

АМОНИЈАК У ГАСОВИТОМ СТАЊУ (NH_3)

На собној температури амонијак се налази у гасовитом стању; гас је без боје, али са снажним, непријатним мирисом који "штипа за нос". Лако се раствара у води, тако да у контакту са кожом или слузокожама брзо формира амонијум хлорид, који као база нагриза ткиво, тј. делује корозивно.

После уношења инхалацијом изазива иритацију носне слузокоже, трахеитис и бронхитис са спазмом. Код тежих тровања може доћи до опструкције горњих дисајних путева и едема плућа. Ако доспе на кожу, у зависности од количине амонијака која је дошла у контакт са кожом, настају црвенило, пликови или чак некроза коже. После контакта са вежњачом ока изазива њену упалу, а на рожњачи може изазвати некрозу површних слојева, и касније њено замућење.

У случају да неко попије амонијак (у течном облику он је већином у форми амонијум хлорида) долази до корозивних промена на слузокожи усне дупље, једњака и желуца, слично као код дејства других јаких база.

Амонијак треба одмах испрати са коже или из ока користећи пуно млаке воде. Код ингестије треба дати пацијенту да попије извесну количину млека, како би се отров разблажио. Ако је амонијак унет преко дисајних путева, треба применити кисеоник и борити се са отоком и спазмом помоћу бронходилататора и кортикостероида.

ХЛОРАМИНИ

Хлорамини су једињења хлора и азота: монохлорамин – NH_2Cl, дихлорамин – $NHCl_2$ и трихлорамин – NCl_3). Ова једињења настају несрећним случајем, када се у кући помешају средство за чишћење (садржи амонијак) и средство за избељивање тј. скидање флека (садржи натријум хипохлорит). Одмах по мешању поменутих састојака настају испарења хлорамина која особа која је ту присутна удише. У контакту са слузокожом респираторних путева хлорамини се поново претварају у хипохлорну киселину и амонијак, који делују каустично. Хипохлорна киселина такође ослобађа насцентни кисеоник, који додатно оштећује респираторне путеве.

Пацијент који удахне испарења са хлораминима ће почети да кашље, убрзано и отежано ће дисати због спазма бронхија, а може настати и

пнеумонитис. Већина тровања хлораминима је имала лакшу форму, и до сада нису забележени смртни случајеви.

Тровање хлораминима лечимо изношењем пацијента на чист ваздух, применом бронходилататора и кортикостероида парентерално.

МЕТИЛ ИЗОЦИЈАНАТ

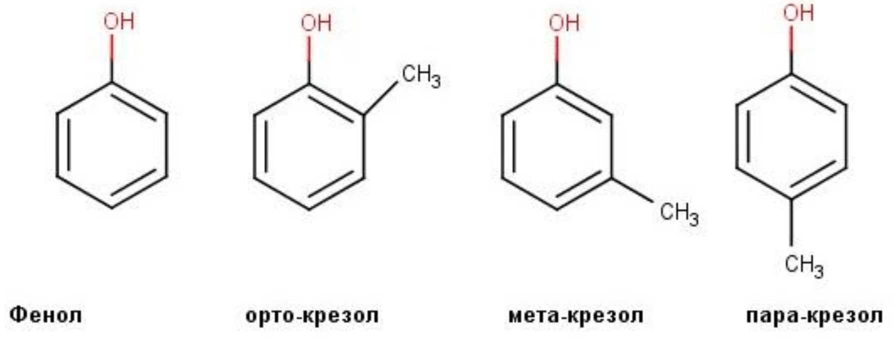
Трећег децембра 1984. године се догодило најтеже индустријско тровање људи у историји. У Индијском граду Бопалу је током раних јутарњих часова из фабрике пестицида исцурело 40 тона гаса метил изоцијаната. То је резултирало моменталном смрћу око 3800 особа, и тровањем још неколико хиљада људи, који су имали трајне последице.

Метил изоцијанат је деловао надражајно на дисајне путеве, изазивајући кашаљ, отежано дисање и бронхоспазам. Због надражаја вежњача долази до осећаја печења у очима и сузења. Многи пацијенти поред свега овога повраћају. Код особа које су унеле већу дозу отрова долази до губитка свести, развоја акутног респираторног дистрес синдрома и застоја срца.

Лечење тровања метил изоцијанатом је симптоматско. У случају акутног респираторног дистрес синдрома се примењује вештачка вентилација.

ФЕНОЛИ И КРЕЗОЛИ

Фенол (карболна киселина) је на собној температури у облику белих или провидних кристала. И фенол и крезоли су корозивне супстанце које делују на ткива тако што денатуришу протеине.



Слика 58. Структурне формуле фенола и крезола

Фенол на месту контакта са ткивима делује корозивно, изазивајући неспецифично оштећење, чији интензитет зависи искључиво од количине отрова која је доспела до ткива. На оку фенол изазива коњуктивитис и оштећење површних слојева рожњаче са замућењем. У респираторном тракту фенол изазива иритацију, трахеобронхитис, и код најтежих тровања едем плућа. У гастроинтестиналном тракту долази до улцерација слузокоже усне дупље, једњака и желуца. Фенол на кожи изазива прво беличасту скраму од исталожених протеина, испод које се брзо развијају црвенило и некроза дерма.

После латентног периода од 1 до 18 сати од уноса фенола централни нервни систем постаје пренадражен и настају: зујање у ушима, презнојавање, мучнина и епилептички напади. После фазе пренадражености настаје депресија централног нервног система са губитком свести, комом и престанком дисања. Код преживелих пацијената се може развити полинеуропатија.

Фенол може код деце изазвати значајну метхемоглобинемију и хемолизу. Понекада долази до акутне реналне инсуфицијенције због оштећења тубула бубрега. Фенол карактеристично пребојава урин зеленкасто-браон.

Лечење тровања фенолом пре свега захтева од особља да се адекватно заштити од контакта са отровом. Пошто специфични антидот не постоји, треба инсистирати на што бржој и потпунијој деконтаминацији. Са коже фенол се скида помоћу раствора полиетиленгликола ниске молекулске тежине или помоћу раствора глицерина. Ако ове супстанце нису на располагању, користи се обична вода, уз сапун (треба упорно прати захваћене регије тела укупно 15 минута). Повраћање не треба изазивати, док је примена око 250 мililитара млека и активног угља корисна. Хемоперфузија је ефикасан метод отклањања фенола из крви.

Токсичне ефекте на респираторни тракт сузбијамо применом бронходилататора (под условом да пацијент не пати од аритмија), а против епилептичких напада се боримо са бензодиазепинима. Уколико настане метхемоглобинемија, лечимо је интравенском инфузијом метилен плавог. Хемијске опекотине на кожи лечимо као и опекотине изазване топлотом, превијањем уз локалну примену антисептика (опекотине које захватају више од 15% површине тела захтевају хоспитализацију и лечење инфузијама кристалоидних раствора).

Крезоли имају исте токсичне ефекте у организму човека као фенол, па се и тровање са тим супстанцама лечи на исти начин. Разлика постоји утолико што је кожа после излагања крезолима браон боје, док је урин

јако таман, готово црн. Такође се код тровања крезолима чешће јавља оштећење јетре, све до настанка акутне инсуфицијенције.

ПИРОЛИЗИДИНСКИ АЛКАЛОИДИ

Пиролизидински алкалоиди су активни принципи више биљака, од којих су неке *Symphytum officinale, Senecio spp., Crotalaria* и *Heliotropium europeum.* У биљци *Symphytum officinale* се налази чак 9 токсичних пиролизидинских алкалоида. Механизам токсичног дејства се састоји у њиховом претварању у пироле, који алкилирају нуклеинске киселине. Као и други алкилирајући агенси који се користе као лекови, пиролизидински алкалоиди изазивају оклузију вена које изводе крв из јетре. Услед отежаног отицања крви настаје хепатомегалија, а временом и цироза. Да би дошло до вено-оклузивне болести потребно је да се ови алкалоиди уносе у дужен временском периоду, током неколико година.

Код неких пацијената је забележен настанак оклузије и плућних капилара, што за последицу има плућну хипертензију.

Не постоји специфично лечење венооклузивне болести изазване пиролизидинским алкалоидима, али је забележено у неким случајевима тровања да је по престанку њиховог уношења дошло до побољшања стања пацијента.

МЕТИЛ БРОМИД

Метил бромид (CH_3Br) се у продаји налази у течном стању и користи се по преласку у гасовито стање за фумигацију складишта за храну, просторија у фабрикама намирница, млинова, стаклених башти или земљишта које се припрема за садњу. Овај отров уништава нематоде, гљивице и коров. Људи се отрују метил бромидом уколико бораве дуже у просторијама које су изложене овом гасу пре проветравања. Пут уласка отрова у организам човека је преко респираторног тракта.

Токсичност метил бромида не потиче од брома, нити метил групе саме по себи, већ једињење у целини има својство да се везује за SH-групе ензима и других функционалних протеина доводећи до њихове денатурације и губитка функције.

После удисања метил бромида у почетку нема промена: то је латентни период од 1 до 48 сати. Пацијенти прво осећају неспецифичне тегобе: главобољу, мучнину, отежано дисање, да би се потом развили најразличитији неуропсихијатријски симптоми: тремор, атаксија, дипло-

пија (виђење двослика), миоклонус, агитација, промене понашања. У тежим тровањима особе изгубе свест и настају епилептички напади. Код пацијената који су умрли после тровања метил бромидом развио се и едем плућа.

Код хроничне изложености метил бромиду примећено је да настају оштећења функције јетре и бубрега.

Ако течни метил бромид дође у контакт са кожом, делује каустично, тј, настају пликови и некроза дерма.

Тровање се лабораторијски доказује мерењем нивоа бромида у серуму.

Лечење тровања метил бромидом обухвата примену бензодиазепина парентерално ради контроле епилептичких напада и спровођење комбинације хемоперфузије и хемодијализе ради отклањања отрова из циркулације.

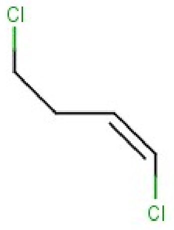
1,3 – ДИХЛОРОПРОПЕН

Отров под овим називом се користи као фумигант земљишта где се припрема садња повртарских култура. Циљ фумигације је да се земљиште ослободи од нематода (ваљкастих црва који могу да паразитирају у цревима човека), инсеката и корова.

Дихлоропропен се може унети инхалацијом, оралним путем или апсорпцијом преко коже. Због своје липосолубилности продире у сва ткива. У јетри се прво оксидише на цитохромима, стварајући реактибилне епоксиде, а затим се коњугује са глутатионом. Сматра се да ректибилни епоксиди наносе штету ткивима оксидишући и денатуришући функционалне протеине и ДНК.

На месту уласка у организам дихлоропропен иритира слузокожу, да би затим изазвао оштећење и попуштање функције више унутрашњих органа. Пацијент губи свест, и развијају се акутна инсуфицијенција јетре и бубрега, респираторни дистрес синдром, хипергликемија и коагулопатија са крварењима.

Не постоји специфични антидот за дихлоропропен. Поред општих мера отклањања отрова треба се борити против попуштања бубрега хемодијализом, против акутног респираторног дистрес синдрома вештачком вентилацијом, и против коагулопатије надокнадом фактора коагулације.



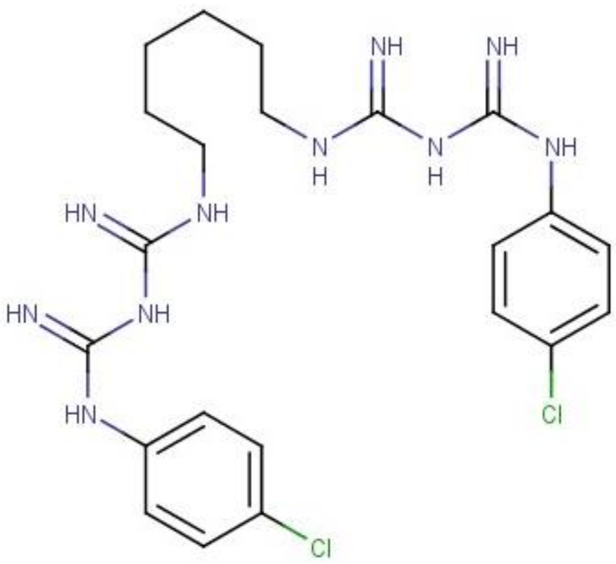
Слика 59. Структурна формула дихлоропропена

ХЛОРХЕКСИДИН

Хлорхексидин је бигванид који се користи као антисептик за кожу (концентрације до 4%) и за испирање усне дупље (концентрација 0.12%). Он се слабо апсорбује са места примене, тако да су му и жељена и токсична дејства локалног крактера. Токсично дејство настаје ако се примени у високим концентрацијама (10 и више процената), и огледа се у каустичним променама на слузокожи усне дупље и једњака.

Само код уношења огромних доза хлорхексидина оралним путем или код убризгавања у вену може доћи и до системских токсичних промена. У таквим ситуацијама настају метхемоглобинемија и хемолиза, као и токсични хепатитис.

За лечење тровања хлорхексидином не постоји специфични антидот. Поступак са пацијентом је веома сличан поступку код тровања киселинама и базама.



Слика 60. Структурна формула хлорхексидина

ВОДОНИК ПЕРОКСИД

Водоник пероксид (H_2O_2) је безбојна, бистра течност без мириса, која се налази у концентрацијама од 3 до 90%. Тропроцентни водоник пероксид се користи као антисептик и продаје се у апотекама без рецепта. Такође је лако доступан у слободној продаји 6%-тни и 12%-тни водоник пероксид , који се користе за избељивање косе пре наношења боје. Водоник пероксидом се чешће трују мала деца од осталих. Смртни исходи су описани после ингестије 35%-тног водоник пероксида.

Када се унесе орално, у контакту са водом водоник-пероксид се одмах распада на кисеоник и воду. Штетна дејства водоник пероксида настају на три начина: каустично оштећење, настанак мехурова гаса у унутрашњим органима и крвним судовима и пероксидација липида која доводи до смрти ћелија. На слузокожи једњака и желуца настају ерозије, понекада дође и до перфорације, а цела површина постаје бела због стварања микромехурића у капиларима и интерстицијуму. Ако се удахне водоник пероксид, сличне каустичне промене настају и на респираторним путевима, уз едем и опструкцију гркљана и душника.

Мехурови кисеоника који настану у портној вени или артеријама мозга могу довести до опструкције протока крви и настанка инфаркта. Кисеоник у желуцу доводи до његовог ширења и перфорације, ако је зид доста нагрижен због каустичног дејства водоник пероксида.

После уношења водоник пероксида орално треба дати пацијенту да попије око пола литра воде, јер ће она разблажити отров и смањити каустични ефекат. Одмах потом треба урадити ендоскопију једњака и желуца, како би се проценио степен оштећења. Такође треба пацијенту дати инхибитор протонске пумпе ради смањења желудачне секреције киселине. Ако настану мехурови у крвним судовима, пацијента треба увести у хипербаричну комору, која ће довести до смањења мехурова и омогућити њихову елиминацију.

БОРНА КИСЕЛИНА

Борна киселина се користи као антисептик и за лечење влажне фазе екцема на кожи, због својих антиинфламаторних својстава. Уобичајена концентрација борне киселине у растворима за кожу је 3%. Уколико се борна киселина унесе оралним путем, она на слузокожу делује каустично, на кожи изазива патогномоничне манифестације, и оштећује многе унутрашње органе и ткива.

Клиничка слика тровања борном киселином почиње упорним повраћањем, при чему повраћени садржај има карактеристичну плаво-зелену боју. Деца обично одмах добију и дијареју; столица такође има плавозелену боју, а често се могу видети и слуз и крв у столици. После пар сати пацијент добија црвену боју коже, тако да се каже да подсећа на "куваног рака". Црвенило потом смењује десквамација коже, која се развија током неколико дана. Видљиве слузокоже су јако хиперемичне.

Пацијенти често западају у делиријум, добијају епилептичке нападе или су у коми. Услед токсичног дејства на бубреге настаје олигурија или анурија. Лабораторијски налази указују на ацидозу, хиперхлоремију и хипернатремију.

Не постоји антидот за лечење тровања борном киселином. У тешким случајевима корисно је применити перитонеалну дијализу. Конвулзије се прекидају парентералном применом бензодиазепина, фенобарбитала или фосфенитоина. Због десквамације коже постоји могућност настанка инфекције, коју треба лечити антибиотицима, најбоље тетрациклинима који се излучују преко јетре. Ацидоза се лечи парентералном применом бикарбоната и кристалоидних раствора.

КАЛИЈУМ ПЕРМАНГАНАТ

Калијум перманганат ($KMnO_4$) се налази у виду тамно-љубичастог праха на собној температури, и користи се као веома разблажени раствор интензивно љубичасте боје. То је снажни оксиданс, који у већим концентрацијама делује на ткива човека каустично, изазивајући коагулациону некрозу, и пребојавајући их црном бојом. Смртоносна доза калијум перманганата унета оралним путем износи око 10 грама за одраслу особу.

После оралног уношења калијум перманганата настају улкуси у усној дупљи, једњаку и желуцу, који могу довести до перфорације или обилног крварења. Ако пацијент преживи акутно тровање, доћи ће до стриктура (сужења у след фиброзе) једњака и пилоруса. Од системских ефеката издвајају се оштећења јетре и бубрега, као и акутни панкреатитис. Може се јавити и метхемоглобинемија, али то није честа појава.

У лечењу тровања калијум перманганатом не треба изазивати повраћање, нити испирати желудац, због опасности од перфорације. Такође нема сврхе давати активни угаљ. Пацијент би требало да попије око четврт литра млека или воде, како би разблажио отров и смањио каустични ефекат. Ако се јави метхемоглобинемија, лечи се применом метилен плавог интравенски. Остала терапија је симптоматска.

ЈОД, ЈОДИДИ И ЈОДОФОРЕ

Јод, јодиди и јодофоре (органска једињења јода, нпр. повидон-јод) се много користе као антисептици и дезинфицијенси у медицини, али и као експекторанси (нпр. калијум јодид) и у оквиру јоднох контрастних средстава.

Код акутног тровања јодом, јодидима или јодофорама доминира локално надражајно и каустично дејство, хиперсаливација, метални укус у устима, понекада и алергијска реакција. Ако се апсорбује већа количина ових отрова, долази до оштећења јетре и бубрега (акутна бубрежна инсуфицијенција). Такође се могу запазити хемолиза и појава промена на кожи које личе на акне.

Хронично тровање јодом настаје ако се свакодневно уноси више од 1 милиграм јода у дужем временском периоду. Особе које су претходно имале дефицит јода могу да развију хипертироидизам, док код еутиреоидних особа настаје супротан ефекат – јод инхибира синтезу тироидних хормона, па настају хипотироидизам и струма.

Лечење акутног тровања јодом, јодидима и јодофорама је симптоматско. Пацијенту треба одмах дати раствор скроба или млеко, јер у контакту са њима јод прелази у мање токсичне јодиде; садржај желуца постаје тамно-љубичаст. Такође има смисла применити активни угаљ.

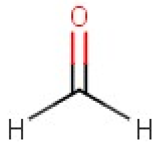
ФОРМАЛДЕХИД

Формалдехид је на собној температури гас, тежи од ваздуха, безбојан и запаљив. Обично се користи у воденом раствору, стабилизован са метанолом, у концентрацији од 37%: такав препарат се назива формалин. То је једна од 25 највише произвођених супстанци на свету која се користи у производњи пластике, смола, експлозива, боја и изолационих материјала. Користи се и за дезинфекцију предмета од гуме и просторија.

Формалдехид је јако реактибилан, тако да се везује за протеине и ремети њихову функцију, а у већим концентрацијама доводи до њихове денатурације. Ако се унесе путем инхалације, надражује и горње и доње дисајне путеве, све до настанка трахеобронхитиса и едема плућа. Ако доспе у коњуктивалну врећицу, изазива сузење и инфламацију, а у већим концентрацијама и замућење рожњаче. Формалдехид унет оралним путем делује каустично на слузокожу јерднјака и желуца, стварајући улцерације које могу да перфорирају или обилно крваре. Из дигестивног тракта и са коже формалдехид се добро апсорбује, и у ткивима прелази у мрављу киселину. Због настанка киселине, развија се ацидоза, а затим пацијент губи свест и отказују му бубрези, а на плућима настаје акутни респираторни дистрес синдром (то је дифузно оштећење алвеола, тако да пацијент има обостране инфилтрате на плућима и хипоксемију, а да није дошло до срчане инсуфицијенције).

Хронично уношење формалдехида предиспонира особу за настанак карцинома и може довести до сензибилизације.

Код оралног уношења формалдехида не треба изазивати повраћање нити испирати желудац (због могућности перфорације) већ треба дати пацијенту да попије око 250 милилитара млека или воде. Коњуктиву и кожу које су доспеле у контакт са формалдехидом треба испрати са пуно воде (на кожи се може применити и сапуница). Ацидоза се лечи парентералном применом натријум бикарбоната, а код тешких случајева вреди применити хемодијализу.



Слика 61. Структурна формула формалдехида

ГЛУТАРАЛДЕХИД

Један од најефикаснијих хемијских дезинфицијенаса и стерилизанаса је глутаралдехид: на предметима у концентрацији од 2% уништава све бактерије, њихове споре, гљивице и вирусе. Механизам дејства глутаралдехида је денатурација протеина. Глутаралдеид се данас највише користи за стерилизацију оптичких медицинских инструмената и предмета од гуме или пластике, који се не могу стерилисати топлотом.

У контакту са ткивима глутаралдехид делује каустично, тако да орално унесен изазива улцерације на једњаку и желуцу. После апсорпције изазива ацидозу, доводи до поремећаја свести, епилептичких напада и циркулаторног шока.

Дуготрајна изложеност глутаралдехиду може довести до сензибилизације, па чак и настанка бронхијалне астме.

Лечење тровања глутаралдехидом је веома слично лечењу тровања формалдехидом.

Слика 62. Структурна формула глутаралдехида

ТРОВАЊЕ ДЕТЕРЏЕНТОМ ЗА ПРАЊЕ ВЕША ИЗ КАПСУЛА ЗА КУЋНУ УПОТРЕБУ

У последње време се производи концентровани детерџент у капсулама које личе на слаткише, па се њиме углавном отрују деца узраста од 3 до 5 година, када су склона да непознате ствари стављају у уста. Капсула је сачињена од поливинил-алкохола, који се у води лако раствара, и обично садржи: анјонски детерџент, катјонски сурфактант и не-јонски детерџент. Тачан механизам токсичног дејства још није познат,

али се сматра да је у питању неспецифично надражајно дејство услед денатурације протеина.

Клиничка слика после оралног уноса се састоји од: мучнине, повраћања, поспаности и оспе. Ретко се јављају перфорација езофагуса и гушење услед отока респираторних путева. Ако садржај капсуле доспе у око, настају коњуктивитис, бол у оку и кератитис. Ако буде изложена кожа, настају оспа, иритација, хемијске опекотине, парестезије.

Лечење: код уношења у око или наношења на кожу најважније је довољно дуго испирање водом или физиолошким раствором. Не постоји специфични антидот, а активни угаљ не вреди примењивати после уношења оралним путем.

ТРОВАЊЕ УКРАСНОМ КУЋНОМ БИЉКОМ „АДАМ“, ЛАТИНСКИ НАЗИВ „ALOCASIA ODORA“

Alocasia је род биљака са више од 100 врста, које се одликују огромним срцастим листовима зелене боје, што на пресеку луче лепљив беличасти сок. Биљка расте у тропским и суптропским пределима Азије, Океаније и Аустралије, а код нас се гаји као украсна кућна биљка. Тровања су ретка, и дешавају се ако неко (обично мало дете) оралним путем унесе сиров лист.

Брзо по уношењу долази до губитка осећаја у усној дупљи и изузетно снажног бола у језику. Понекада долази и до опструкције ларинкса, па је неопходна интубација или трахеотомија. Лечење је само симптоматско, а механизам тровања је локална иритација услед велике концентрације нерастворљивих кристала калцијум оксалата.

ТРОВАЊЕ УКРАСНОМ КУЋНОМ БИЉКОМ „ДИФЕНБАХИЈА“, ЛАТИНСКИ НАЗИВ „DIEFFENBACHIA“

Дифенбахија је кућна украсна биљка са великим вретенастим листовима, зеленим и по средини жућкасто пребојеним са тамнијим тачкама. Отровна је уколико се жваће лист или стабло. Сви делови биљке садрже велику концентрацију оксалата, који делује локално иритабилно. После жвакања настаје оток језика и слузокоже усне дупље, праћен јаким болом. Може доћи и до некрозе епитела, са стварањем фибринских наслага. Лечење је само симптоматско.

ТРОВАЊЕ УКРАСНОМ КУЋНОМ БИЉКОМ „ФИЛОДЕНДРОН“, ЛАТИНСКИ НАЗИВ „PHILODENDRON“

Филодендрон је још једна украсна собна биљка пореклом из тропских крајева која садржи у свим својим деловима нерастворљиве кристале калцијум оксалата. После жвакања делова биљке долази до тешке иритације слузокоже усне дупље, праћене јаким болом. Ни овде нема специфичног антидота, па је лечење само симптоматско.

ТЕШКИ МЕТАЛИ

Механизам токсичног дејства тешких метала се заснива на њиховом везивању за фукционалне групе многих ензима, услед чега долази до губитка функција и смрти ћелија. Због неспецифичности деловања тешких метала, њихова токсична дејства се испољавају на многим органима, посебно тамо где се метали нађу у високим концентрацијама (нпр. на месту апсорпције или на месту излучивања).

ОЛОВО

Олово у људски организам најчешће доспева преко гастроинтестиналног тракта, у виду неорганских и органских једињења. Посебно су честа била тровања мале деце која су стављала у уста играчке обојене бојама на бази олова. Такође је често тровање оловом услед уношења контаминиране воде, или преко коже, од козметичких препарата који садрже олово. У последњим деценијама одрасле особе се често трују оловом које уносе у склопу препарата Ајурведске медицине (традиционална медицина у Индији).

Олово може изазвати акутно тровање ако се унесе одједном у већој количини. Акутно тровање може настати и приликом дужег удисања пара бензина у ком се налази органско једињење олова: тетраетил-олово. Ако је тровање лакше природе (тј. ако је унета релативно мања количина олова), пацијент осећа слабост, губитак апетита и анксиозност. У случају

тежих тровања прво настају цревне колике (праћене дијарејом или опстипацијом), а затим симптоми од стране ЦНС-а: главобоља, инсомнија, халуцинације, конвулзије (у тежим тровањима још и кома). Такође може настати анемија са карактеристичним базофилним тачкама у еритроцитима.

Хронично тровање оловом је много чешће и карактерише се настанком анемије, повременим боловима у трбуху типа колика (тзв. оловне колике), појавом сивкастог руба на гингивама, симптомима од стране нервног система (могу се јавити готово сви симптоми, а најчешћи су иритабилност, тремор, поремећаји меморије и периферна неуропатија) и, ређе, интерстицијалним нефритисом.

Тровање оловом се лечи применом хелата, али само под условом да болесник има симптоме тровања; превентивна примена хелата је контраиндикована. Примењују се Ca-Na_2-ЕДТА (1 g и.в./12 часова током 3-5 дана за одрасле, а 50 mg/kg/дан и.в. код деце) или димеркапрол (300-450 mg/m^2/дан и.м.). Код тежих тровања ова два хелата се заједно примењују.

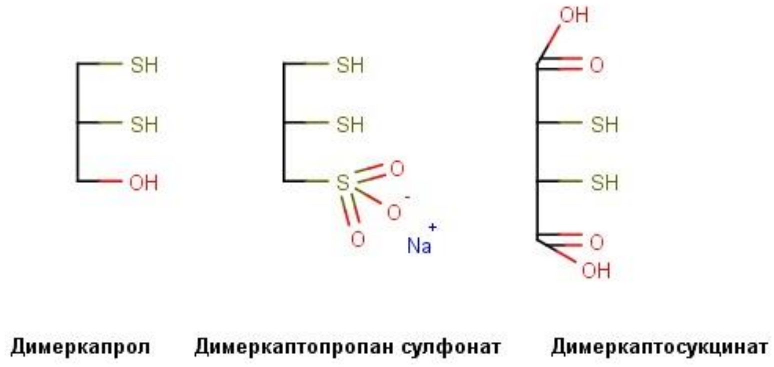
ЖИВА

Елементарна жива није много токсична јер се слабо апсорбује (тако је нпр. народни лек против илеуса била жива; болесник би попио око стотину грама живе која је понекад својом тежином могла да успостави пролаз кроз дигестивни тракт). Ипак, и код уношења елементарне живе имаћемо блаже симптоме тровања.С друге стране, сва једињења живе, неорганска и органска, су токсична. Ова једињења се налазе у отпадним водама многих индустријских постројења (за производњу боја, батерија, експлозива, електронских инструмената и др.) и акумулирају се у ткивима неких врста риба. У Јапану је било више тровања живом услед ингестије меса таквих риба.

Акутно тровање живом се пре свега манифестује иритацијом гастроинтестиналног тракта (повраћање, мучнина, дијареја), да би убрзо дошло до оштећења бубрежних тубула и ћелија јетре. Уколико се удишу испарења живе, настају хемијски пнеумонитис, акутни респираторни дистрес синдром и потом прогресивна фиброза плућа. Значајно је такође да жива из тела мајке која доји дете може прећи у млеко, и тако отровати новорођенче или одојче.

Хронично тровање се карактерише оштећењем тубулабубрега, оштећењем базалних ганглија и других делова великог мозга (поремећен рукопис, иритабилност, поремећаји личности, атаксија, хореја, атетоза, несаница, тремор) и живиним рубом на гингивама. Пљувачне жлезде се увећавају.

Тровање живом се лечи димеркапролом, тј. такозваним "британским анти-луизитом" (3-5 mg/kg и.м./4 часа током 48 часова, затим на 12 часова 10 дана), димеркаптосукцинатом, димеркаптопропан сулфонатом или сукцимером. Активни угаљ не вреди давати јер не везује живу.



Слика 63. Структурне формуле димеркапрола и аналога

АРСЕН

Арсен је металоид који се везује за SH-групе многих ензима и структурних протеина, инактивира их и води губитку функције или смрти. И елементарни арсен и његова једињења (како неорганска тако и органска) су отровни. Велике количине арсена се ослобађају при сагоревању угља и при топљењу руде. Такође, арсен су вековима користили злочинци за тровање људи и животиња. Данас су ипак најчешћа тровања услед уношења површинске воде контаминиране неорганским једињењима арсена, арсенитом и арсенатом(нпр. коришћењем плитких бунара или пумпи, до 6 метара дубине). Органска једињења арсена (арсенобетаин и арсено-шећери) се налазе највише у храни пореклом из мора. Арсен је најотровнији када је тровалентан (нпр. у гасу арсину: AsH_3).

Арсен делује токсично на нервни систем, костну срж, јетру, респираторни тракт, кожу и бубреге.

Неорганска једињења арсена унета у већој количини доводе до акутног тровања: настаје тежак гастроентеритис, ларинго-трахео-бронхитис и шок. Ако се преживи акутни напад, настају депресија костне сржи, оштећење јетре и миокарда, енцефалопатија и периферна сензорна неуропатија. Болесник мирише на бели лук.

Органска једињења арсена изазивају само енцефалопатију када се унесу одједном у већој количини.

Арсен се излучује у урину неизмењен и у виду метил-метаболита.

Посебну форму акутног тровања арсеном представља тровање гасом арсином (AsH_3), који је безбојан.Симптоми и знаци тровања се јављају од 1 до 24 сата после удисања гаса. Ту доминира акутна хемолиза јер се арсин веже за хемоглобин и оксидише, претварајући се у хемолитички агенс. Услед нагле хемолизе, велика количина хемоглобина се нађе у плазми, филтрује се у гломерулима и запуши бубрежне тубуле. Резултат је акутна бубрежна инсуфицијенција.

Хронично тровање даје карактеристичну клиничку слику: кожа постаје хиперкератотична (посебно на длановима и табанима), хиперпигментована, коса опада а нокти добијају беличасте линије (Ми-ове линије). Депресија коштане сржи резултује анемијом и бледилом које је местимично прошарано бледо-црвеним мрљама (услед вазодилатације): тзв. тен млеко и руже. Болесник је кахектичан, пати од сензорне неуропатије, коњунктивитиса и губитка бубрежне функције.

Тровање арсеном се лечи димеркапролом (3-5 mg/kg и.м. на 4 часа током првих 48 часова, а затим сваких 12 часова током 10 дана). Тровање арсином се лечи и трансфузијама пуне крви или еритроцита.

БЕРИЛИЈУМ

Берилијум се користи у легурама за израду електричне опреме. У организму се највише везује за ензиме који као кофактор користе магнезијум, и инхибира их. Ако се унесе инхалацијом, берилијум изазива ***акутни пнеумонитис*** праћен едемом плућа. Симптоми се обично јављају после латентног периода од неколико дана. Код дуготрајног удисања малих количина берилијума, настаје хронично тровање, које се карактерише појавом ***гранулома*** у плућима. Временом се развија респираторна инсуфицијенција, а болесници су под већим ризиком да добију карцином плућа.Поред директног токсичног дејства на плућно ткиво, берилијум доводи до наведених промена и услед развоја алергијске реакције четвртог типа.

Ако берилијум дође у контакт са кожом, развија се акутни дерматитис, са црвенилом и настанком пликова.

Код акутног тровања берилијумом треба применити Ca-Na_2-ЕДТА, кортикостероиде и антибиотике.

ТАЛИЈУМ

Талијум се доста користио као отров за пацове и мраве у форми талијум сулфата. Карактеристично је да талијум сулфат нема ни укус, ни мирис, па зато непримећен може доспети у храну или воду. Талијум је такође веома растворљив у води; како је по величини сличан калијуму, лако улази у ћелије користећи калијумске пумпе.

Од уношења отрова до појаве првих симптома обично постоји латентни период од неколико дана. Јављају се знаци оштећења периферног (птоза, парестезије, *болови у екстремитетима*) и централног (тремор, конфузан говор, хореиформни покрети, конвулзије) нервног система. ***Коса опада***, кожа атрофише, а на гингивама се јавља плави руб. Такође се јављају и гастроинтестиналне тегобе. Смрт наступа услед едема плућа и/или анурије.

У лечењу тровања талијумом, осим симптоматске терапије, примењује се орално пруско плаво (К-фери-хексацијаноферат - $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$) у дози од 10 грама, које везује талијум и спречава његову апсорпцију из црева. Хемодијализа и хемоперфузија се такође могу употребити за лечење тровања талијумом.

ГВОЖЂЕ

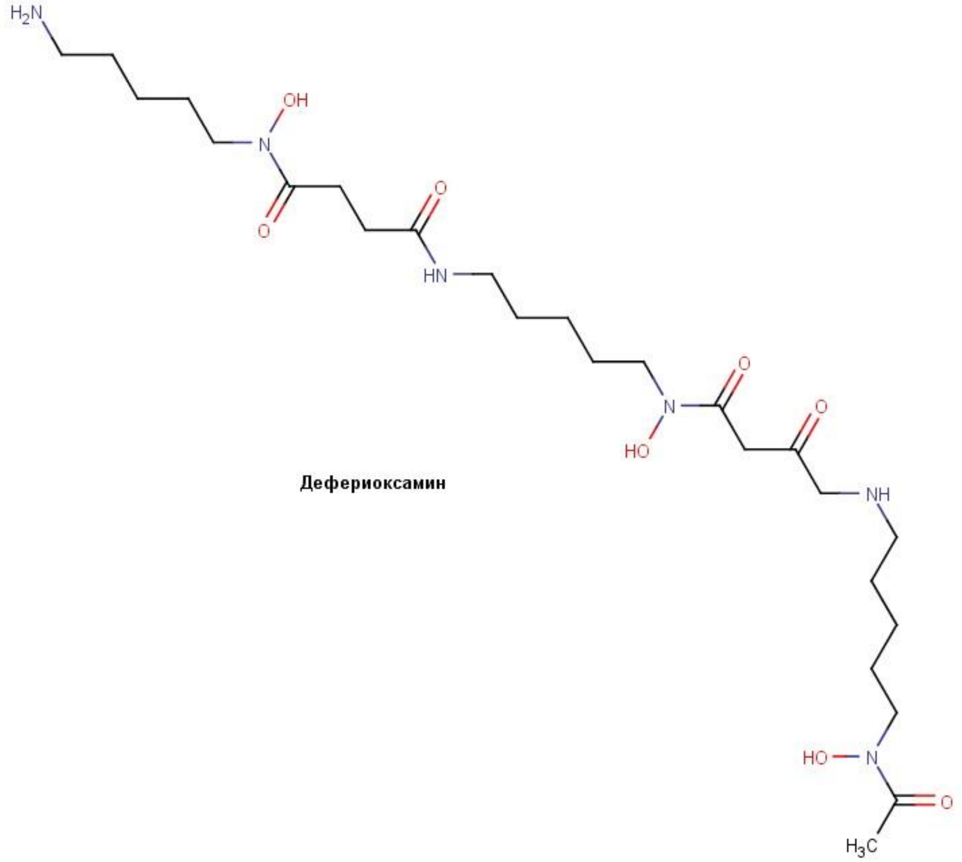
Акутно тровање гвожђем је често код мале деце која обично прогутају црвено обојене таблете гвожђа своје мајке мислећи да су бомбоне. Уколико се посумња на тровање таблетама гвожђа, може се направити нативни рендгенски снимак абдомена, и на њему ће се видети таблете, као и место где се налазе (желудац или танко црево), јер гвожђе не пропушта рендгенске зраке.

Тровање гвожђем се може потврдити и мерењем његове концентрације у серуму. Ако је концентрација мања од 350 микрограма по децилитру, не ради се о тровању, а ако је концентрација преко 800 микрограма по децилитру, тровање се може класификовати као тешко.

Ако се унесе мање од 20 милиграма по килограму елементарног гвожђа, неће доћи до појаве знакова тровања. Доза од 20 до 40 милиграма по килограму углавном доводи до гастроинтестиналних тегоба, док 40 до 60 милиграма по килограму изазива токсичне ефекте и на унутрашњим органима. Доза преко 60 милиграма по килограму је обично смртоносна.

Тровање се одвија у четири фазе. У почетку, већ после око 60 минута од уношења таблета, настају дијареја, хематемеза и мелена (***1. фаза***). Затим долази до благог побољшања које траје 4-12 сати (***2. фаза***), да би се иза тога развило оштећење тубула бубрега и централног нервног система са епилептичким нападима и комом (***3. фаза***). На крају, после око 48 сати, може настати и инсуфицијенција јетре (***4. фаза***). Понекад се као пета фаза тровања узима илеус који може настати недељама по уношењу отрова услед ожиљне стенозе танког црева.

Примена активног угља код тровања гвожђем није ефикасна. Корисно је извршити испирање целог гастроинтестиналног тракта помоћу оралне примене полиетиленгликола Осим општим мерама (рехидратација, борба против шока, нега), у случају умерених до тешких тровања болесници се лече оралном (ради спречавања даље апсорпције гвожђа) и парентералном применом хелата дефериоксамина. Дефериоксамин се примењује интравенски, интрамускуларно или поткожно. Средња интрамускуларна доза је око 2 грама код одраслих особа. Код деце, интрамускуларна доза треба да буде око 1 грам.



Слика 64. Структурна формула дефериоксамина

МАНГАН

Манган се у организам човека уноси углавном контаминираном водом или храном, али се може унети и удисањем прашине која садржи овај елемент. У последње време тровања манганом се дешавају код особа које злоупотребљавају психостимулативну супстанцу меткатинон, коју добијају оксидацијом ефедрина или псеудоефедрина помоћу калијум перманганата.

Главни токсични ефекти мангана се испољавају ***на централном нервном систему***. У почетку се јављају анксиозност, несаница, летаргија, а касније настају знаци и симптоми слични Паркинсонизму: тремор, укоченост, амимија, отежан ход. Такође се развија оштећење меморије. Ови ефекти на централном нервном систему су иреверзибилне природе.

Ако се удише прашина са манганом, настаје стање слично бронхитису. Хронична изложеност мангану доводи до неплодности и импотенције код мушкараца.

Оштећења централног нервног система изазвана манганом се могу видети помоћу нуклеарне магнетне резонанце: супстанца нигра, путамен и нуклеус каудатус се на снимцима виде као "хиперинтензивне зоне", тј. знатно су светлије од осталог можданог ткива.

Тровања манганом су углавном хроничног карактера, и за њих не постоји специфично лечење. Најважније је прекинути даљи унос мангана, како промене не би даље прогредирале. Паркинсонизам се лечи одговарајућим лековима који појачавају допаминергичку или блокирају холинергичку трансмисију у централном нервном систему.

БАРИЈУМ

Баријум се налази у многим једињењима, од којих се већина може апсорбовати из гастроинтестиналног тракта. Насупрот томе, баријум сулфат је нерастворљиво једињење које се у танком цреву уопште не апсорбује, па се зато рутински користи као контрастно средство за рендгенска снимања гастроинтестиналног тракта.

Убрзо по уношењу отрова оралним путем настаје надражај гастроинтестиналног тракта (мучнина, повраћање, бол у трбуху, пролив). Баријум ***омета излазак калијума*** из ћелија, тако да доводи до тешке ***хипокалемије***. Због хипокалемије се јављају хипертензија, аритмије и слабост попречно-пругастих мишића, све до настанка немогућности дисања. Примећена је и појава рабдомиолизе са повишеним нивоом лактата у серуму. Смртоносна доза баријума се налази негде између 1 и 30 грама.

У лечењу тровања баријумом најважнија је примена калијума, како би се нормализовао његов ниво у серуму. Калијум се даје интравенски, разблажен у раствору натријум хлорида. Уобичајена укупна дневна доза калијума је око 90 милимола, и примењује се у три појединачне инфузије. Такође је корисна примена магнезијум сулфата орално (око 8 грама), који у реакцији са растворљивим једињењима баријума даје нетоксични баријум-сулфат. Баријум се може убрзано отклањати из крви путем хемодијализе.

ГРОЗНИЦА МЕТАЛНИХ ИСПАРЕЊА

Радници који раде на топљењу метала или на галванизацији могу да удишу испарења, која заправо представљају оксиде метала са којим се

ради. То се посебно дешава код рада са цинком, бакром и гвожђем, јер су ови метали довољно реактибилни да брзо стварају оксиде. Од наведених метала најреактибилнији је цинк.

После удисања ових испарења пацијент упада у стање слично вирусној инфекцији: има повишену температуру, болове у мишићима и грудном кошу, кашаљ, метални укус у устима, леукоцитозу, главобољу и слабост. Уколико особа престане са удисањем пара, симптоми се повлаче за пар дана. Грозница металних испарења се раније називала "грозницом топионичара" и "јутарњом грозницом у понедељак", јер се јављала када би радници у топионици понедељком одлазили на посао после паузе за викенд.

Код већине радника грозница металних испарења не оставља трајне последице. Међутим, код једног броја развија се бронхијална астма или долази до хроничне опструктивне болести плућа, поготово ако радник годинама удише метална испарења.

Лечење грознице металних испарења је симптоматско. Примењују се бронходолататори, кортикостероиди и антипиретици.

Веома сличну клиничку слику даје удисање испарења која настају приликом сагоревања полимера који садрже флуор, какав је Тефлон® (политетрафлуороетилен). Пиролитички производи који настају при сагоревању Тефлона (тетрафлуороетиленски мономер, октафлуороизобутилен, флуороводонична киселина и карбонил флуорид) изазивају исту клиничку слику као метална испарења, са једном разликом: у неким случајевима код пацијената може настати токсични едем плућа, који се може и смртно завршити. Клиничка слика изазвана испарењима полимера се назива ***"грозница полимерских испарења"***.

УРАНИЈУМ

Уранијум је 92. елемент у периодном систему, који има 15 изотопа, са масом од 227 до 240. Два од њих, 235U и 238U, су прасупстанце универзума са полуживотом од $7{,}1x10^8$ и $4{,}49x10^9$ година. Релативни однос 235U и 238U је 0,72% према 99,27%. 235U је нестабилан, и може ући у процес фисије, када се цепа на две велике честице сличне величине, уз емисију неутрона и алфа честица. Понекада се 235U цепа на три или више фрагмената, са великом енергијом. Ови нуклеуси емитују неутроне, бета честице икс- и гама- зрачење.

Поред особине радиоактивности, уранијум се понаша као снажно редуктивно средство, које реагује са већином неметала.

У организам човека уранијум може ући преко гастроинтестиналног тракта, удисањем или преко коже, посебно ако на њој постоје мање или веће отворене повреде. После апсорпције, уранијум се везује за многе молекуле у крви, а посебно за бикарбонатни јон, који повећава његову растворљивост. Комплекс уранијум-бикарбонат у крви успоставља равнотежу са уранијумом везаним за протеине плазме, тако да је 60% везано за бикарбонате, а 40% за протеине. У неким студијама је 74% уранијума у крви је било везано за бикарбонате и друге јоне, 32% за протеине, а 20% за црвена крвна зрнца. Из крви уранијум прелази у кости и излучује се преко бубрега, у којима се због тога и накупља.

У костима се уранијум дуго задржава, и због зрачења неповољно утиче на ћелије коштане сржи, тј. крвне лозе. Као тешки метал, услед везивања за SH групе функционалних протеина, уранијум у бубрезима оштећује терминалну трећину проксималног тубула, доводећи до: гликозурије, хематурије, албуминурије и некрозе тубула са појавом хијалиних и грануларних цилиндара.

Због јонизујућег зрачења, коме је изложен оранизам услед присуства уранијума, повећава се ризик од појаве малигних обољења и системских обољења везивног ткива (склеродерма, лупус, реуматоидни артритис, полиартеритис нодоза и др.). Забележена је повећана инциденција карцинома плућа код особа које дуготрајно удишу уранијумску прашину.

Уранијум делује мутагено и доводи до настанка хромозомских аберација у сперматогонијама, што повећава ризик од побачаја и појаве хромозомских аберација код потомства.

Осиромашени уранијум је природни уранијум код кога је садржај 235U изотопа смањен са 0,7% на 0,2%. Настаје као нус-производ у току процеса обогаћивања уранијума.

Користи се за пројектиле, због велике густине (19g/cm^3), која обезбеђује велику продорност кроз челик и бетон.

Осиромашени уранијум је на Балкан доспео са пројектилима авијације НАТО-пакта, који су њима прво бомбардовали нека места у Републици Српској 1995. године, а затим многе цивилне и војне циљеве у Србији 1999. године. У Републици Српској присуство осиромашеног уранијума је било доказано у 5 узорака (маховина, маховина и лишај, тло) узетих из близине војних барака у Хан Пијеску, које су биле бомбардоване. Узорци земљишта нешто даље од војних барака нису били контаминирани, што значи да осиромашени уранијум не стиже далеко од бомбардованих циљева. У Србији је осиромашени уранијум највише био коришћен у пројектилима којима је бомбардован југ Србије, посебно Косово и Метохија. Приликом бомбардовања, осиромашени уранијум у себе уносе удисањем особе које се налазе у непосредној близини места где је

бомба експлодирала, баш у време експлозије, када настане облак прашине пун уранијума. Већ сат времена после експлозије уранијум је заједно са прашином пао на тле, и тада је ризик од уношења у организан човека мали.

У току акутног тровања уранијумом примена бикарбоната има смисла, јер ће се они везати за уранијум и спречити његов улазак у кости и ћелије. Калцијум-ЕДТА се такође може користити код акутних тровања, јер као хелат вејује уранијум и олакшава његову елиминацију преко бубрега.

СУПСТАНЦЕ КОЈЕ ОМЕТАЈУ ВЕЗИВАЊЕ КИСЕОНИКА ЗА ХЕМ ИЛИ ЦИТОХРОМЕ

ТРОВАЊЕ ЦИЈАНИДИМА

Једињења која садрже цијано групу (CN) се ослобађају у већој количини при индустријској обради метала; језгра коштуничавог воћа (нпр. кајсија, јабуке, трешње, брескве, шљиве) садрже гликозиде који у цревима ослобађају цијановодоник. Садржај цијановодоника на 100 грама ових језгара износи око 200 милиграма. Горки бадем садржи двоструко више цијанводоника на 100 грама од језгара већ поменутог воћа (око 450 милиграма), па су зато тровања са њим чешћа. Главно једињење које садржи цијано групу у горком бадему је амигдалин; он се разграђује под дејством бактерија у гастроинтестиналном тракту човека на глукозу, бензалдехид и цијанид. Цијанводоник се користи такође у производњи пестицида, у производњи лекова, као фумигант и за извођење синтеза у органској хемији. Сваке године у Европској унији се произведе око 100,000 тона цијанводоника.

Цијано група инхибира цитохром-оксидазу, тј. прекида ћелијско дисање. Везује се за тровалентно гвожђе овог ензима и метхемоглобина. Услед блокаде процеса оксидативне фосфорилације ћелије прелазе на анаеробни метаболизам, па се накупља млечна киселина. Најосетљивија ткива на дејство цијанида су нервно ткиво и ретина. Одмах по уношењу болесник дише убрзано, осећа главобољу, вртоглавицу, лупање срца, и постаје конфузан. Потом крвни притисак пада, рад срца се успорава, затим наступају конвулзије и кома, да би на крају дошло до застоја срца. Застој срца обично настаје око 15 минута по уношењу отрова. Кожа је карактеристично црвена, и лекар може да осети мирис горког бадема, који потиче од болесника. Ако се измери ниво цијанидног јона у серуму пацијента, може се проценити тежина тровања: ниво 0.5-1 mg/L означава благо тровање, ниво 2-3 mg/L умерено, и ниво изнад 3 mg/L је најчешће смртоносан.

Време полу-елиминације цијанидног јона је око 44 сата у случају да се не примени никакво лечење.

Тровање се лечи антидотима: нитритима, хидроксикобаламином и тиосулфатом. **Натријум-нитрит** се примењује интравенски, као 3% раствор, брзином од 2.5-5 ml/min. Почетна доза овог лека је 0.39 ml/kg, под условом да болесник има нормалан ниво хемоглобина (140 g/l). Он претвара хемоглобин у метхемоглобин, који затим везује цијаниде.

Натријум-тиосулфат се такође даје интравенски, као 25% раствор, у дози од 12.5 грама током 10 минута. Тиосулфат претвара цијаниде у тиоцијанате, који нису токсични.

На крају, болеснику треба дати и **хидроксикобаламин**, који везује цијанид и претвара се у нетоксични цијанокобаламин. Доза износи 70 мг/кг, и даје се интравенски током пола сата.

Уз специфичне антидоте болесника треба лечити применом кисеоника, по могућству у хипербаричној комори. Такође треба сузбијати ацидозу интравенском применом натријум бикарбоната, епилептичке нападе бензодиазепинима, а хипотензију инфузијом норадреналина.

ВОДОНИК ДИСУЛФИД

Водоник дисулфид је отрован гас који се ослобађа приликом прераде сирове нафте. Безбојан је, лаи јако мирише на "покварена јаја". После уношења у организам сулфидни јон се везује за цитохром оксидазу, и омета процес оксидативне фосфорилације, тј. онемогућава стварање АТП-а.

Водоник дисулфид се метаболише процесима оксидације (преко тиосулфата настаје сулфат), алкилације и везивањем за протеине који садрже метале или SH групе.

После удисања већих доза водоник дисулфида долази до губитка свести и/или настанка епилептичког напада. Код пацијената који се опораве заостају трајне промене: смањена способност расуђивања, депресивни симптоми и промене у личности. Поред промена на централном нервном систему, водоник дисулфид изазива иритацију респираторне слузокоже и коњуктиве, а може код тежих тровања проузроковати и едем плућа.

Не постоји специфични антидот за водоник дисулфид. У лечењу се примењује хипербарични кисеоник, са променљивим успехом. Такође се може давати нитрит (амил нитрит или натријум нитрит) који претвара хемоглобин у метхемоглобин. Метхемоглобин има већи афинитет за водоник дисулфид од цитохром оксидазе, тако да спречава његово везивање за тај ензим.

УГЉЕН-МОНОКСИД (CO)

Угљен-моноксид је гас без боје и мириса, који не иритира слузокоже. Он се ствара при сагоревању у условима без довољно кисеоника (зат-

ворене собе, гараже). Афинитет за гвожђе у хемоглобину му је 200 пута већи од афинитета кисеоника. Везује се за хемоглобин и гради карбоксихемоглобин. Карбоксихемоглобин не преноси кисеоник.

Отровани прво постаје конфузан, жали се на главобољу, вртоглавицу и болове у мишићима. Рад срца и дисање су убрзани. Затим пацијент западa у сопорозно, и на крају коматозно стање. Пошто крв не преноси довољно кисеоника јавља се цијаноза централног типа. Могу се јавити и напад ангине пекторис, аритмије и акутни едем плућа. Болесник умире због застоја срца и престанка дисања.

Посебну компликацију тровања угљен моноксидом представља акутна инсуфицијенција бубрега, која понекада настаје. Услед хипоксије мишића долази до рабдомиолизе и ослобађања миоглобина, које се затим профилтрује у гломерулима и зачепи тубуле. Количина урина се смањи испод 500 милилитара за 24 сата, а у крви порасту азотне материје: уреа и креатинин.

Тровање угљен-моноксидом се лабораторијски може потврдити мерењем концентрације карбоксихемоглобина у крви помоћу ко-оксиметрије. Обична пулсна оксиметрија не разликује оксихемоглобин од карбоксихемоглобина.

Лечење тровања угљенмоноксидом се састоји од изношења болесника из просторије са CO а затим примене 100% кисеоника преко маске. Ако постоји хипербарична комора, болесник се може брже опоравити ако се изложи чистом кисеонику под притиском од две атмосфере, у трајању од једног сата. O_2 истискује CO из везе са хемоглобином.

Понекада после тровања угљен-моноксидом заостају неуролошке секвеле (губитак функције), јер овај гас доводи и до пероксидације липида у мозгу. Неуролошке секвеле могу бити најразличитијег карактера: парализе, Перкинсонизам, деменција, агнозија, апраксија, амнезија и слично.

Тровање угљен-моноксидом може настати и ако особа унесе метилен-хлорид (CH_2CL_2), супстанцу која се доста користи у производњи пластике и филмова. Метилен-хлорид се на цитохромима метаболише и ослобађа угљен-моноксид, тако да после око 8 сати од уношења отрова постају видљиви симптоми и знаци тровања угљен-моноксидом. Ово тровање се лечи на исти начин као и тровање самим угљен-моноксидом.

УГЉЕН ДИОКСИД

Угљен-диксид је гас без боје и мириса, тежи од кисеоника и азота, па се накупља у дубоким рупама у земљи које немају вентилацију (нпр. у бунарима или рудницима). Такође се може накупити у високој концен-

трацији у случају да у затвореној просторији сублимише суви лед (замрзнути угљен-диоксид). Нормално кисеоник чини око 21% свих гасова у ваздуху.

Угљен-диоксид је тзв. прости загушљивац, тј. услед свог присуства смањује концентрацију кисеоника у удахнутом ваздуху, доводећи до хипоксије. Он се везује за молекуле глобина у хемоглобину, који се тада назива карбамино-хемоглобин. Поред хипоксије, угљен-диоксид доводи и до ацидозе, јер се под дејством ензима карбо-анхидразе претвара у угљену киселину у контакту са водом из телесних течности.

Отрована особа у почетку осећа да нема ваздуха (диспнеа) и дише дубоко. Рад срца се убрзава, расте крвни притисак и отровани се презнојава. Потом долази до мучнине, повраћања, слабљења вида и слуха. Уколико се не уклони из просторије где се нагомилао угљен-диоксид, продубљена хипоксија ће осим губитка свести довести до епилептичких напада, престанка рада срца и смрти. Управо зато се лечење састоји углавном од изношења отроване особе из такве просторије на чист ваздух који садржи нормалан проценат кисеоника (21%).

ТРОВАЊЕ ДИМОМ

Удисање дима се најчешће дешава када се особе налазе у затвореном простору где дође до пожара. Токсично дејство дима се одвија у три смера: (1) настанак опекотина усне дупље, ждрела, гркљана и душника; (2) оштећење доњих дисајних путева и алвеола због дејства отровних супстанци и честица гари; (3) метаболичко угушење, тако што одређени отрови спречавају дотур кисеоника до ткива или његово искоришћавање у ткивима.

Опекотине услед удисања врелог дима су најопасније на нивоу гркљана и душника, јед због отока слузокоже може доћи до зачепљења дисајног пута и угушења. Неопходно је што пре урадити фибероптичку бронхоскопију пацијентима који су отровани димом, како би се утврдило оштећење горњих дисајних путева и проценила вероватноћа настанка зачепљења. Уколико је реизик од зачепљења (опструкције) велики, пацијента треба интубирати и припремити за евентуалну вештачку вентилацију.

Оштећење доњих дисајних путева и алвеола се компликује настанком акутног респираторног дистрес синдрома и болничке пнеумоније. Уколико се развије акутни респираторни дистрес синдром, пацијент се лечи вештачком вентилацијом и применом кисеоника, а многи предузимају и аспирацију секрета и гари из дисајних путева помоћу фиберопт-

тичке бронхоскопије. Болничке пнеумоније се лече раном применом антибиотика из групе карбипенема.

Приликом сагоревања у затвореном простору настају угљен моноксид и угљен диоксид. Такође се услед некомплетног сагоревања материја које садрже угљоводонике и једињења азота приликом пожара ствара цијанводоник. Материје из којих се при сагоревању ослобађа цијанводоник су памук, дрво, свила, папир, пластика, сунђери и синтетски полимери. Тровања овим гасовима и отровима су описана у претходним поглављима.

ТРОВАЊЕ ЗАГУШЉИВИМ ГАСОВИМА И ПАРАМА

Један број гасова и пара нема никакво посебно токсично дејство на организам човека, али самим својим присуством у ваздуху који се удише истискује кисеоник и смањује његову концентрацију у ваздуху који доспе до плућних алвеола. Услед тога крв која протиче кроз плућа се недовољно оксигенише, па се смањују засићеност хемоглобина кисеоником и парцијални притисак кисеоника у артеријској крви. Услед хипоксије прво отказују функције централног нервног система, док истовремено кардиоваскуларни и респираторни систем покушавају да компензују недостатак кисеоника бржим радом, па код отрованог опажамо тахикардију и убрзано дисање.

У загушљиве гасове спадају хемијски релативно инертна једињења, као што су **азот** (тровања настају када течни азот испари у затвореном простору), **угљен диоксид** (накупља се у затвореном простору, бунарима и другим дубоким рупама у земљи, јер је тежи од ваздуха; такође може да се накупи у просторији у којој се чува као смрзнут – зове се "суви лед" – услед сублимације, ако просторија није проветрена), **метан** (главни састојак природног, земног гаса који се користи као гориво у домаћинствима и индустрији; такође се ослобађа приликом врења стајског ђубрива или обичног смећа), **пропан и бутан** (користе се као гориво), **аргон** (користи се у производњи челика, за мешање легуре),

Знаци и симптоми тровања загушљивцима зависе од концентрације кисеоника која је преостала у ваздуху. Можемо разликовати 4 стадијума: (1) концентрација кисеоника од 19.5 до 21%: убрзани пулс и дисање, слабија моторна координација; (2) концентрација кисеоника од 12 до 19.5%: грешке у закључивању, умор, неосетљивост на бол; (3) концентрација кисеоника од 6 до 10%: мучнина, повраћање, колапс, губитак свести, заостаје трајно оштећење нервног система ако отровани преживи; (4) кон-

центрација кисеоника испод 6%: епилептички напади, престанак дисања и смрт.

Лечење тровања загушљивцима се најпре лечи тако што се пацијент изнесе из простора где се налази отровни гас на чист ваздух. Притом треба бити веома опрезан, јер се често дешава да особа која прва притекне у помоћ отрованом такође доживи асфиксију уколико не предузме заштитне мере: прво треба да проветри просторију у којој се налази отровани, или ако се просторија не може проветрити, да у њу уђе уз маску преко које ће удисати кисеоник. Осим изношења на чист ваздух, пацијенту треба дати да удише кисеоник преко маске или назалног катетера.

ПНЕУМОКОНИОЗА

Пнеумокониоза је иреверзибилно и прогресивно оштећење плућа које настаје дуготрајним удисањем прашине, обично на радном месту. Услед инфламације и фиброзе коју изазивају честице у плућима смањују се могућност ширења плућа при дисању (смањује се комплијанса) и укупна површина преко које се врши размена гасова, тако да настаје тзв. рестриктивни синдром. Рестрикција размене гасова доводи временом до настанка хипоксије, јер ће хемоглобин у крви која пролази кроз плућа бити недовољно засићен кисеоником, тј. кисеоник се неће везати за њега у довољној мери. Због фиброзе долази и до сужења ситних гранчица плућне артерије, па проток крви кроз плућа постаје отежан и развија се плућна хипертензија са хипертрофијом и касније попуштањем десне половине срца.

Постоји више врста пнеумокониоза у зависности од врсте прашине која се удише, али су данас у Кини (земљи која има највећи волумен индустријске производње) најчешћи облици пнеумокониоза због угљене прашине и силикоза. Силикоза представља удисање прашине која садржи силицијум диоксид. Силицијум диоксид може бити у више облика, од којих су неки кристали, неки микрокристали, а неки аморфни материјали; силицијум диоксид чини највећи део песка и стена у земљиној кори. Честа врста пнеумокониозе са малигним током је азбестоза, која представља удисање према прешине азбеста, једињења магнезијума, силицијума и кисеоника.

Прогресивна фиброза код пнеумокониоза, а посебно силикозе, карактеристично прво захвата горње делове оба плућна крила, тако да се на рендгенском снимку могу видети засенчења која подсећају на "крила анђела".

Осим до рестриктивног синдрома плућа, који може сам по себи довести до смрти болесника, удисање прашине може довести до настанка тумора плућа или плућне туберкулозе. Заправо пнеумокониозе повећавају ризик од настанка тумора и туберкулозе. За азбестозу је карактеристичан већи ризик од настанка мезотелиома, малигног тумора плеуре.

Пошто се пнеумокониоза не може специфично лечити и представља иреверзибилан поремећај, најважније је спречити њен настанак одговарајућим мерама системске и личне заштите. Када се већ развије, лечи се симптоматски, а пацијенте треба пажљиво пратити како би се рано открили евентуални тумори плућа или туберкулоза.

Специфичан облик пнеумокониозе је ***бисиноза***, тј. последица удисања ситних влакана памука, обично код радника у текстилној индустрији. У почетку се бисиноза испољава само као тзв. "јутарње гушење" понедељком, када радници дођу на посао. Током недеље се радници привикну на прашину, па се симптоми изгубе. Код неких пацијената, временом тегобе постају све веће, и развија се постепено опструктивни синдром плућа (јер влакна памука се због величине највише таложе у бронхијама и бронхиолама). То се посебно дешава код пацијената који имају и хронични бронхитис поред бисинозе.

ХИПЕРСЕНЗИТИВНИ ПНЕУМОНИТИС (АЛЕРГИЈСКИ ПНЕУМОНИТИС)

Када особе често удишу органску прашину, могу постати алергчне на неке њене састојке. Пошто честице прашине продиру све до алвеола, алергијска реакција са инфламацијом се тада одвија у самом плућном паренхиму, па се развија пнеумонитис. Показано је да ова алргијска реакција спада у 4. тип, тј. касну преосетљивост. Пнеумонитис се на рендгенским снимцима може видети као засенчење које подсећа на "мат" стакло.

Неколико сати после почетка удисања прашине пацијент добија повишену температуру и отежано дише. Када се пацијент држи даље од места где настаје прашина, тегобе се повлаче. Ипак, ако се пацијент годинама излаже прашини, временом инфламација прелази у фиброзу, и промене постају иреверзибилне, тј. настаје рестриктивни синдром, као код пнеумокониоза.

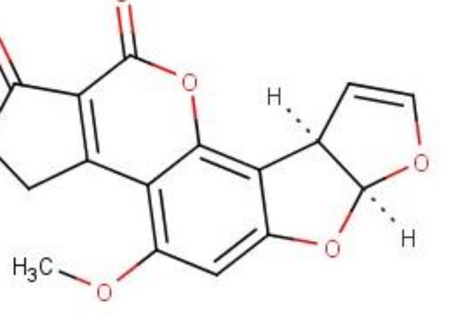
Хиперсензитивни пнеумонитис понекада добија назив према врсти прашине која се удише, тј. врсти посла коју обавља особа са том болешћу. Тако су описани багасиоза (код особа које раде са шећерном трском) и "фармерска плућа” (код особа које раде са сеном).

МЕТАБОЛИЧКИ ОТРОВИ

АФЛАТОКСИНИ

Афлатоксини су секундарни метаболити супстанци из групе поликетида које стварају гљивице Aspergillus flavus, A. parasiticus, и A. Nomius. Ове гљивице се развијају на намирницама, и то посебно на пшеници, кукурузу, кикирикију, орасима, лешницима и бадемима. Гљивице луче ове токсине само у временским периодима када је температура између 24 и 35°C, и када је влажност зрна већа од 7%. Човек уноси афлатоксине уносећи храну која је њима контаминирана – како намирнице биљног порекла, тако и млеко или месо животиња које су храњене културама које су биле контаминиране аспергилусом. Афлатоксини су термостабилни, и не могу се уништити уобичајеним поступцима припремања хране.

Има неколико афлатоксина (Б1, Б2, Г1, Г2 и други), али је од њих најотровнији афлатоксин Б1. Тачан механизам токсичног дејства афлатоксина још увек није познат, али се сматра да се они у јетри метаболишу до неког реактивног једињења које оштећује баш хепатоците због високе концентрације.



Слика 65. Структурна формула афлатоксина Б1.

Акутно тровање афлатоксинима се најчешће среће код деце, и настаје код уношења велике количине токсина храном која је јако контаминирана. Код акутног тровања токсини изазивају акутни токсични хепатитис, са жутицом, боловима у трбуху, слабошћу, летаргијом, мучнином и повраћањем. У јетри настаје некроза хепатоцита праћена пролиферацијом ситних жучних путева. Око 25% отроване деце умире. Акутна тро-

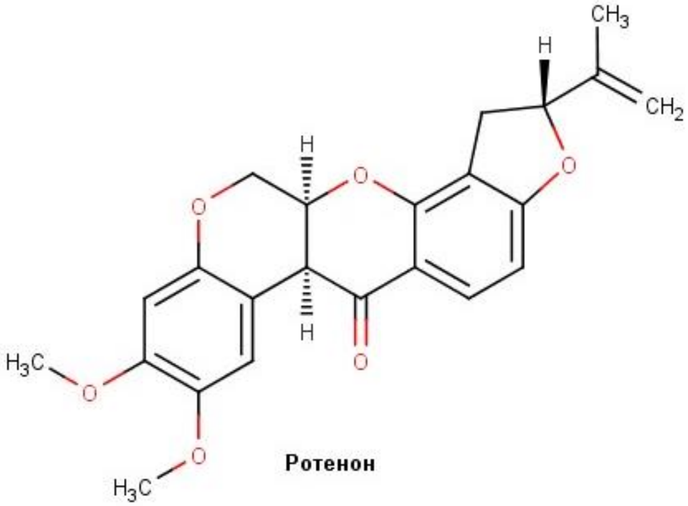
вања су присутна у земљама у развоју, где лоши услови за чување кукуруза, пиринча и других култура после жетве стварају услове за велику контаминацију аспергилусом; због сиромаштва, контаминиране биљне културе се не уништавају, већ користе за исхрану домаћих животиња.

Хронично уношење мањих доза афлатоксина у храни може довести до настанка карцинома јетре или бубрега, јер афлатоксини изазивају мутацију гена П53 који нормално спречава појаву тумора, и активирају неке онкогене. Такође делују имуносупресивно.

Не постоји специфични антидот за афлатоксине, па се лечење своди на симптоматску терапију и опште мере отклањања отрова. Најважније је да се адекватним чувањем биљних култура после жетве спречи развој аспергилуса и стварање афлатоксина.

РОТЕНОН

Ротенон је супстанца која се добија екстраховањем из кинеских и новозеландских биљака фамилије *Leguminosae (Derris elliptica, Derris mallaccensis, Lonchocarpus utilis* и *Lonchocarpus urucu*), и користи се као инсектицид. Његово дејство на инсекте траје око 7 дана по наношењу на биљке, после чега се распада на неактивне састојке. Ротенон такође токсично делује на рибе.



Слика 66. Структурна формула ротенона

Смртоносна доза ротенона је око 140 милиграма по килограму телесне тежине. После уношења отрова оралним путем настају повраћање,

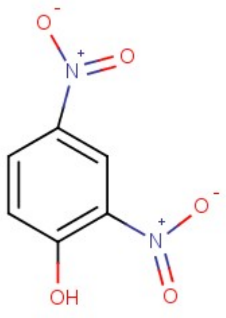
тешка метаболичка ацидоза, поспаност, кома, акутна инсуфицијенција срца и депресија дисања. Када се преминуле отроване особе обдукују, налазе се знаци попуштања готово свих виталних унутрашњих органа: срца, јетре, бубрега, плућа.

Ротенон у свим типовима хуманих ћелија инхибира активност митохондријалног ензима NADPH дехидрогеназе (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат [редукована форма] дехидрогеназа), доводећи до престанка процеса оксидативне фосфорилације (ћелијског дисања) и преласка на анаеробни метаболизам са накупљањем млечне киселине и ацидозом. Услед инхибиције респираторног ланца повећано се стварају слободни радикали (водоник пероксид, супероксид, други кисеонички радикали) који додатно оштећују ткива услед пероксидације незасићених масних киселина у ћелијским мембранама.

Не постоји специфични антидот за лечење тровања са ротеноном, али ин витро експерименти указују да би примена н-ацетилцистеина могла бити корисна, због његовог антиоксидантног дејства. Такође, треба лечити попуштање унутрашњих органа и ацидозу.

ДИНИТРОФЕНОЛ

Динитрофенол је супстанца првобитно коришћена као хербицид, боја, средство за заштиту дрвета и развијач фотографија. Међутим, откада је 1933. године откривено да ова супстанца може довести до значајног губитка телесне тежине, динитрофенол се злоупотребљава као средство за мршављење, поготово од стране боди-билдера који желе да смање количину масног ткива.



Слика 67. Структурна формула динитрофенола

Динитрофенол смањује стварање АТП-а у митохондријама, и истовремено повећава потрошњу кисеоника и стварање топлоте. То чини тако што блокира улазак фосфата у митохондрије и доводи до избацивања јона водоника (протона) из митохондрија ометајући прелазак енергије у фосфатну везу. Поред ових ефеката, убрзава се гликолиза и настанак пирувата, који због блокаде оксидативне фосфорилације прелази у млечну киселину, чија концентрација у ткивима расте.

Симптоми и знаци тровања динитрофенолом најпре обухватају хипертермију, презнојавање, убрзан рад срца и убрзано дисање. Пошто отров делује токсично на све ћелије, уколико се унесе довољно велика доза, долази до оштећења многих ткива и органа, па настају: оспа по кожи, жућкаста пребојеност коже, склера и мокраће, аритмије на срцу, акутна бубрежна инсуфицијенција, конфузија, епилептички напади, кома, неуритис и гастроенетеритис. Код дуготрајног уношења мањих доза настају катаракта и наглувост.

Не постоји специфични антидот за тровање динитрофенолом. Поред општих мера отклањања отрова, треба применити интравенске инфузије једноставних кристалоидних раствора и хладити пацијента физичким мерама. Епилептичке нападе контролишемо применом бензодиазепина. У тешким случајевима може се применити дантролен, како би смањио контракције мишића и даљи пораст температуре.

Уколико се код пацијента појави метхемоглобинемија преко 30%, треба је лечити применом метилен-плавог.

ДИ-НИТРО ОРТОКРЕЗОЛ

Ди-нитро ортокрезол је хербицид са селективним дејством на корове. Због интензивно жуте боје пољопривредници га популарно називају “жуто уље”. Забрањен је за употребу у већини земаља, па и у Србији, где се продавао под називом “креозан”. У последње време ди-нитро ортокрезол користе за противзаконито тровање паса луталица и дивљих животиња.

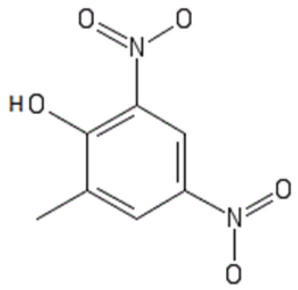
У организам се може унети оралним путем, апсорпцијом преко коже или инхалацијом. Свега до 10% унетог ди-нитро ортокрезола се излучује урином неизмењено, док се остатак метаболише у јетри до амино-метаболита, који се потом коњугују, и најзад излучују у урину. Елиминација ди-нитро ортокрезола је веома спора.

Токсични ефекти се испољавају ако је концентрација ди-нитро ортокрезола у плазми већа од 20 милиграма по литру, а смрт настаје када су плазма концентрације веће од 75 милиграма по литру.

Ди-нитро ортокрезол омета оксидативну фосфорилацију, тј. стварање аденозин-трифосфата, услед чега се енергија створена током оксидације претвара у топлоту. Организам прелази на анаеробну гликолизу, што доводи до накупљања лактата и млечне ацидозе.

Клиничка слика тровања ди-нитро ортокрезолом обухвата: жуту пребојеност коже и видљивих слузокожа, хипертермију, знојење, полипнеју, полидипсију, дехидратацију, олигурију, еуфорију, агитацију, анксиозност и конфузију. Код тешких тровања настају кома, конвулзије, аритмије и плућни едем

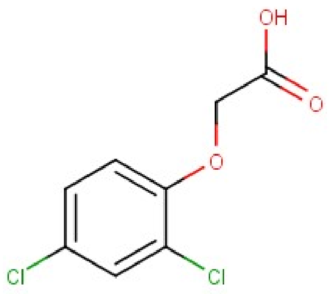
Лечење овог тровања је само симптоматско, нема специфичног антидота.



Слика 68. Структурна формула ди-нитро ортокрезола.

ХЛОРФЕНОКСИ ЈЕДИЊЕЊА И ДИОКСИНИ

Хлорфенокси једињења (2-метил,4-хлорофеноксисирћетна киселина, 2,4-дихлорофеноксисирћетна киселина и 2,4,5-трихлорфеноксисирћетна киселина) делују токсично на три начина: (1) ремете процес оксидативне фосфорилације ако да се на стварају довољне количине АТП-а, (2) оштећују ћелијске мембране и (3) ометају метаболизам ацетилкоензима А, због чега су блокирани синтеза ацетилхолина и коришћење једињења са 2 C-атома у Кребсовом циклусу. После уношења у организам човека, ова једињења се не метаболишу, већ се излучују као неизмењена у урину.



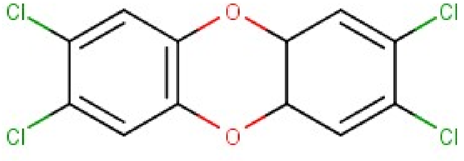
Слика 69. Структурна формула дихлорофеноксисирћетне киселине

Хлорфенокси једињења депримирају ЦНС и доводе до коме праћене екстремном хипотонијом мишића. Крвни притисак опада, и дуго се задржава на ниским вредностима. Развија се метаболичка ацидоза са хиперкалемијом, а рад срца постаје аритмичан. Оштећења јетре, бубрега, плућа и костне сржи се манифестују код оних који преживе фазу коме. На месту уношења, у једњаку и желуцу, се развијају многобројне улцерације слузокоже.

У оквиру лечења акутних тровања хлорфенокси једињењима врши се и алкалинизација урина, преко интравенске примене натријум-бикарбоната. Сврха алкалинизације урина је да убрза елиминацију ових отрова преко бубрега.

Код дуготрајне изложености овим једињењима повећава се ризик од појаве Хоџкиновог лимфома или саркома меких ткива.

Уз хлорфенокси једињења се често, као продукт разградње или нечистоћа настала при процесу производње, налазе бројни ***хлородибензо-п-диоксини***, чији главни представник је 2,3,7,8 - тетрахлородибензо-п-диоксин (ТЦДД, **диоксин**). Укупно има око 75 једињења која се могу назвати "диоксинима". Диоксини настају као узгредни производ приликом производње папира, приликом обраде смећа и приликом неконтролисаног сагоревања смећа на депонијама. Диоксине човек највећим делом уноси преко контаминиране хране или удисањем на радним местима где се они стварају. Диоксини су јако стабилна једињења, тако да је полувреме распада око 8.5 година.



Слика 70. Структурна формула тетрахлородибензо-п-диоксина

Диоксини се везују за арил-угљоводонични рецептор (АуР) који регулише транскрипцију гена неопходних за развој и диференцијацију ћелија. Везивање диоксина за АуР доводи до појачане транскрипције гена који кодирају ензиме прве и друге фазе биотрансформације лекова и отрова (цитохроме и трансферазе), тако да се концентрација ових ензима у ткивима повећава, тј. долази до њихове индукције. С друге стране, инхибиција АуР диоксинима такође резултира појачаном пролиферацијом матичних ћелија.

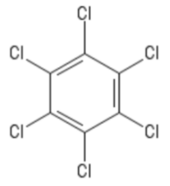
Диоксини више дана после уношења у организам човека изазива **промене налик на акне на кожи** (уствари се ради о атрофији лојних жлезда, смањењу лучења лоја и настанку бројних хамартома по кожи који подсећају на акне), болове у мишићима који се појачавају при физичкој активности, несаницу, емоционалну лабилност, раздражљивост и губитак либида. У серуму расте ниво аминотрансфераза због оштећења хепатоцита. У експериментима на животињама је показано њихово снажно мутагено дејство, док је на људима показано и канцерогено дејство (повећавају ризик за око 100% од настанка различитих врста карцинома. Када се хронично уносе значајне количине диоксина, поред карцинома јављају се и оштећење јетре, поремећаји функције штитасте жлезде, склоност ка настанку дијабетеса и неуропатија.

Не постоји специфични антидот за диоксин, тако да је лечење тровања симптоматског карактера, изузев уобичајених мера за отклањање отрова из гастроинтестиналног тракта.

ХЕКСАХЛОРОБЕНЗЕН

Хексахлоробензен се користи као фунгицид за заштиту семена од контаминације гљивицама. Описана је само хронична токсичност хексахлоробензена, настала после дуготрајне исхране семеном које је њиме заштићено. То се догодило у Турској, где су се отровали земљорадници који су јели хлеб од брашна добијеног млевењем пшенице заштићене хексахлоробензеном. Хексахлоробензен омета синтезу хемоглобина, па се накупљају порфирини, тако да клиничка слика подсећа на обољење Pophiria cutanea tarda: урин је црвене боје, јављају се буле по кожи после излагања сунцу које касније прелазе у ожиљке, маљавост се повећава, јетра се увећава, смањује се мишићна маса, настаје артритис и пацијент губи апетит. Поред порфирије, хексахлоробензен може после вишегодишњег уношења у организам да изазове карцином ћелија јетре.

Хексахлоробензен се метаболише оксидацијом и дехлоринизацијом. Структурна формула је приказана на следећој слици.

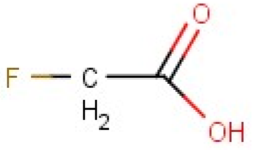


Слика 71. Структурна формула хексахлоробензена.

ФЛУОРОАЦЕТАТ

Флуороацетат се метаболише у флуор-трикарбонску киселину (флуороцитрат) која инхибира Кребсов циклус. Он делује токсично на сва ткива без разлике. У акутном тровању, после неколико сат латентног периода, јављају се знаци надражаја ЦНС-а (повраћање, звучне халуцинације, тикови, ексцитабилност, конвулзије) које следи кома са депресијом дисања. Осим тога, настају плућни едем и инсуфицијенција срца. Смртоносна доза флуороацетата за човека је свега 400 милиграма.

Хронична изложеност флуороацетату доводи до оштећења костне сржи и појаве анемије, леукопеније и тромбоцитопеније.



Слика 72. Структурна формула флуороацетата

Тровање се лечи применом глицерил-моноацетата (0,5 ml/kg и.в.) или етил-алкохола (0,5 ml/kg 10% раствора). Циљ оваквог лечења је да сирћетна киселина конкурише флуороацетату, како би се створило што мање флуороцитрата. Такође треба кориговати хипокалцемију парентералном применом препарата калцијума.

Због екстремне токсичности, флуороацетат се више не користи као родентицид. Метил-флуороацетат је дериват флуороацетата синтетисан са намером да се користи као бојни отров, јер има јединствену особину да се не може ни приметити, ни осетити, када се дода у пијаћу воду.

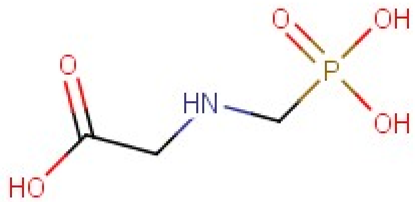
ГЛИФОСАТ

Глифосат делује хербицидно на све врсте биљака, а код нас је познат под жаргонским називом "Тотал". Механизам његовок токсичног дејства је двојак: блокира стварање АТП-а у процесу оксидативне фосфорилације, и делује директно токсично на ћелије миокарда.

После уношења оралним путем апсорбује се у крвоток око 30% унете количине. Глифосат се не метаболише у организму, па се неизмењен излучује урином и столицом.

Глифосат делује корозивно на једњак и желудац изазивајући ерозије слузокоже са крварењем. Пацијенти отежано гутају и осећају ретростернални бол. У случајевима тешких тровања настају ацидоза, хиотензија и шок, и отказују бубрези и јетра.

Не постоји специфични антидот за глифосат. Осим општих мера отклањања отрова и симптоматске терапије примењују се интравенске инфузије липида. Сматра се да липиди растварају у себи глифосат и тако смањују његово токсично дејство на ћелије.



Слика 73. Структурна формула глифосата

ФОСФИДИ

Цинк фосфид и алуминијум фосфид (Zn_3P_2 и AlP) се користе као родентициди и фумиганти за просторије у прехрамбеној индустрији, обично у виду таблета. Када се унесу оралним путем у желуцу, због контакта са водом, ослобађају гас фосфин (PH_3). Фосфин се брзо и комплетно апсорбује инхибирајући цитохром Ц оксидазу, због чега престаје процес оксидативне фосфорилације. Ћелије тада прелазе на анаеробни метаболизам, па се накупља млечна киселина и настаје метаболичка ацидоза. Фосфин такође изазива настанак токсичних слободних радикала.

Због универзалног токсичног дејства на све ћелије хуманог организма и продирања отрова до свих ткива, клиничка слика тровања пред-

ставља скуп знакова и симптома попуштања већег броја виталних органа. Пацијент осећа мучнину и повраћа, јављају се цијаноза, делиријум, епилептички напади, акутна инсуфицијенција јетре, хипогликемија, токсични едем плућа и акутно попуштање функције бубрега. Смртоносна доза алуминијум фосфида је 150–500 mg за одраслу особу. Алуминијум фосфид може изазвати и термалну повреду, уколико у желуцу дође до оксидације (томе може потпомоћи примена оксидационих средстава за испирање желуца као што је калијум перманганат). Оксидација је егзотермна реакција при којој настају оксиди фосфина, а у води хипофосфорна и фосфорна киселина.

Лечење тровања фосфидима обухвата опште мере отклањања отрова, примену бензодиазепина за контролу епилептичких напада, примену вештачке вентилације, лечење едема плућа и лечење ацидозе. Специфични антидот не постоји, а хемодијализа може бити од користи.

ЕТИЛ-АЛКОХОЛ

Етил-алкохол (етанол) се налази у различитим пићима која се добијају врењем а затим дестилацијом материјала биљног порекла са много сложених и простих шећера. Јачина алкохолних пића се изражава у волумен-процентима (в%), који указују колико милилитара чистог алкохола има у 100 ml пића. Тако пиво има 3 - 4 в%, вино око 10 в%, а "жестока" пића око 40 в% чистог етанола. Етил-алкохол прво доводи до ексцитације (услед отклањања кортикалне контроле уживалац алкохола губи моралне норме понашања) а затим инхибиције ЦНС-а (поспаност, моторна инкоординација, у већим дозама сан и кома са губитком контроле над сфинктерима). Популарно је да се каже да отрована особа пролази кроз три стадијума: "стадијум мајмуна", "стадијум медведа" и "стадијум свиње". Такође, етанол изазива хипогликемију и хипотермију. Механизам дејства алкохола још није са сигурношћу утврђен. Смртоносна доза за одраслог човека је 400 ml чистог етанола, дакле око 1l "жестоког" пића.

Алкохол се метаболише у јетри под дејством алкохол-дехидрогеназе. Прво прелази у ацет-алдехид а затим у сирћетну киселину. Дисулфирам спречава трансформацију ацет-алдехида у сирћетну киселину и тако доводи до накупљања ацет-алдехида. Ацет-алдехид је токсичан и изазива мучнину, повраћање и црвенило горњег дела тела. Понекад се дисулфирам даје болесницима који се лече од алкохолизма како би се спречили да поново узму алкохол; ако болесник узме чашицу алкохола док је на терапији дисулфирамом доживеће већ поменуте нежељене ефекте. Постоји и супстанца која инхибира настајање ацетил-алдехида из ета-

нола: 4-метилпиразол (фомепизол). Капацитет јетре за метаболисање алкохола је врло ограничен и потпуно се засити већ после уношења мале количине алкохола. Без обзира на унету количину, у јединици времена се метаболише увек иста количина алкохола- онолико колико јетра може да разгради. Такав вид метаболизма који наступа после засићења механизма елиминације назива се метаболизам нултог реда. Одрасла особа за један сат може у просеку да разгради 7-10 g чистог алкохола.

Тровање етил алкохолом се лечи пре свега симптоматски. Треба одржавати виталне функције отрованог (вештачко или асистирано дисање, инфузије течности ради одржања рада бубрега, општа нега) све док јетра не елиминише алкохол и повуче се депресивно дејство на ЦНС. Примена 5% глукозе је пожељна, јер се код отрованог често развија хипогликемија; уз глукозу треба обавезно дати витамин Б1 (тиамин), 100 мг интрамускуларно, да би се избегло стварање млечне киселине. Код најтежих тровања етил-алкохол се може успешно елиминисати хемодијализом.

Концентрација алкохола у крви се може измерити и тако проценити степен тровања. Концентрација испод 150 mg/dl означава умерено, између 150 и 300 mg/dl средње а изнад 300 mg/dl тешко тровање. Концентрација од 400 mg/dl или више је често смртоносна.

ТРОВАЊЕ МЕТИЛ-АЛКОХОЛОМ (МЕТАНОЛОМ)

Метанол (CH_3OH) се налази у већој количини у алкохолним пићима лошег квалитета. У индустрији се користи као органски растварач или погонско средство. Метанол, као и етил-алкохол, доводи до депресије ЦНС-а. Међутим, метаболисањем метанола (у јетри, под дејством алкохолне дехидрогеназе) настају прво формалдехид, а затим изузетно токсична мравља киселина (HCOOH). Мравља киселина изазива ацидозу и делује неуротоксично: јављају се слепило, конвулзије и тешка главобоља. Слепилу претходи поремећај вида који болесници описују као доживљај "снежне олује". Сматра се да је за специфично токсично дејство на ретину одговоран формалдехид. Оштећења ретине могу бити трајна, а понекад се као последица тровања јавља Паркинсонизам. Сматра се да је у основи оштећења вида и централног нервног система блокада ћелијског дисања на нивоу митохондрија.

Метанол се пет пута спорије метаболише и излучује од етанола. Смртоносна доза метанола после оралне примене је 60-250 ml.

Тровање метанолом се лечи применом **етанола**. Етанол окупира алкохолну дехидрогеназу и спречава метаболисање метанола до мравље

киселине. Примењује се 50% етанол, оралним путем, у дози од 1.5 мл/кг на почетку, затим на свака два сата по 0.5-1 ml/kg, током 4 дана. Ниво етанола у крви треба да буде 100 – 150 mg/dl.

Уместо етанола може се користити 4-метилпиразол (**фомепизол**). Он инхибира алкохолну-дехидрогеназу и спречава претварање метанола у формалдехид. Почетна доза фомепизола је 15 mg/kg интравенски, у спорој инфузији; иста или нешто мања доза се може понављати на сваких 12 часова. Лек може изазвати главобољу и хипотензију.

Код најтежих тровања треба применити хемодијализу, која успешно отклања метанол и мрављу киселину. Присуство ацидозе се лечи интравенском применом 8.4%-тног натријум-бикарбоната.

ТРОВАЊЕ ЕТИЛЕН-ГЛИКОЛОМ

Етилен-гликол је течност слаткастог укуса, без боје и мириса, која се користи као органски растварач и као антифриз. После оралног уношења изазива надражај гастроинтестиналног тракта и депресију ЦНС-а (слично као етил-алкохол). Како се метаболише у јетри под дејством алкохолне дехидрогеназе (претвара се у оксалну киселину) депресија ЦНС-а се после извесног времена поправља и болесник улази у тзв. **латентну фазу**. У међувремену, оксалат се накупља у организму, везује Ca^{++} из серума и провоцира симптоме тетаније услед хипокалцемије. Осим оксалата, настају естри и етри етилен-гликола, који такође делују токсично на мозак и друге органе. Јављају се хипогликемија и ацидоза. **Трећу фазу** тровања представља оштећење тубула бубрега услед таложења калцијум-оксалата, које се може завршити и акутном бубрежном инсуфицијенцијом.

Смртоносна доза етилен-гликола је око 100 g.

Лечење тровања етилен-гликолом обухвата примену етил-алкохола (како би се смањило метаболисање етилен-гликола до оксалата) или 4-метилпиразола (фомепизола), а у тежим случајевима и хемодијализу. Дозирање етанола и фомепизола је као код тровања метанолом. Хипокалцемија се може сузбијати интравенском применом калцијум-глуконата (10 ml 10% раствора), а хипогликемија инфузијом 5% глукозе. Ацидоза се лечи интравенском применом 8.4%-тног натријум бикарбоната.

ТРОВАЊЕ ПРАВИМ ГЉИВАМА (ПЕЧУРКАМА)

У Европи расте око 2500 врста печурака, од чега је у нашој земљи око 30 врста отровно, а 7 од њих изазива смртоносна тровања. Тровање

печуркама се назива **мицетизам** (од грчке речи *myces*, што значи гљива). Најпрактичнија подела тровања печуркама је на она са кратком и она са дугом латенцијом, тј. према томе да ли је временски период између конзумирања печурака и појаве првих симптома кратак или дуг.

Тровање печуркама са кратком латенцијом

Велики број печурака изазива тровање са кратком латенцијом; у зависности од механизма деловања токсина, постоји неколико синдрома које оне могу изазвати:

a) **Гастроентероколитис,** праћен после латенције од неколико сати мучнином, повраћањем, болом у трбуху и проливом; изазивају га оловна рудњача (*Entoloma lividum*), бљувара (*Russulla emetica*), лудара (*Boletus satanas*), смрдача (*Russulla foetens*) и друге. У лечењу се примењује рехидратација растворима за интравенску примену.

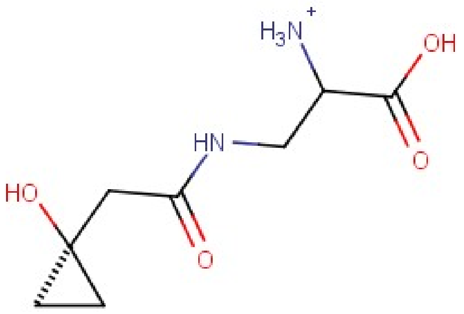
b) **Антабусни синдром**, који се састоји од симптома налик на оне при истовременом узимању алкохола и дисулфирама (црвенило врата и лица, тахикардија, главобоља, осећај гушења); изазива га печурка велика гнојница (*Coprinus comatus*), ако се уз њу конзумира и алкохолно пиће. Велика гнојница и друге *Coprinus* врсте су у народу познате под називом "мастиљаве капице" јер се "сукњице" испод шешира печурке убрзо по брању аутодигестују и претварају у мастиљаву течност. Аминокиселина коприн из ових печурака, и њени метаболити 1-аминоциклопропанол и циклопропанон хидрат, инхибирају алдехидну дехидрогеназу. Дисулфирамски синдром се може опазити ако се алкохол унесе до 72 сата од ингестије печурака.

c) **Пантерина синдром**, који личи на тровање атропином; изазива га печурка пантеровка (*Amanita pantherina*). Ово тровање се лечи само општим мерама.

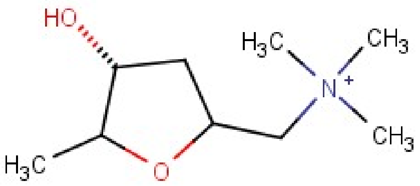
d) **Мускарински синдром**, који настаје услед деловања токсина мускарина, што се везује за мускаринске рецепторе и активира их; отровани осећа топлоту у кожи (због вазодилатације), замагљује му се вид (због грча акомодације и миозе), настаје брадикардија (због директног деловања на мускаринске рецепторе на срцу) и хиперсаливација. Овај синдром изазивају печурке из родова Inocybe и Clitocybe, али и мухаре (*Amanita muscaria*, јарко црвен шешир печурке са белим тачкама); мухаре су око 100 пута мање отровне од *Inocybe* и *Clitocybe*. Мускарински синдром се може успешно лечити применом атропина.

e) **Халуциногени синдром** се јавља после уношења печурака које садрже псилоцибин (*Psilocybe caerulescens, P. cubensis, Conocybe cyanopus, Panaeolus foenisecii, Gymnopilus spectabilis, Psathyrella foenisecii*). Тровање псилоцибином је посебно описано у овој књизи.

f) **Синдроми инхибиције или депресије централног нервног система услед дејства на гама-аминобутерну киселину (ГАБА) или глутаматске рецепторе.** Неке печурке стварају супстанцу сличну гама-аминобутерној киселини (мусцимол – има га у печуркама *Amanita muscaria*) или глутамату (иботенин – такође га има у печуркама *Amanita muscaria*), а друге гиромитрин, који преко својих метаболита омета синтезу ГАБА-е (налази се у печуркама које изгледом подсећају на кору великог мозга – *Gyromitra esculenta*, и друге печурке из истог рода). Када доминира тровање са мусцимолом, пацијент ће бити поспан, док када се унесу иботенин или гиромитрин настаје пренадраженост нервног система са појавом халуцинација, делирантног стања и/или епилептичких напада. Пренадраженост централног нервног система се лечи применом бензодиазепина интравенски.



Слика 74. Структурна формула коприна



Слика 75. Структурна формула мускарина

Тровање печуркама са дугом латенцијом

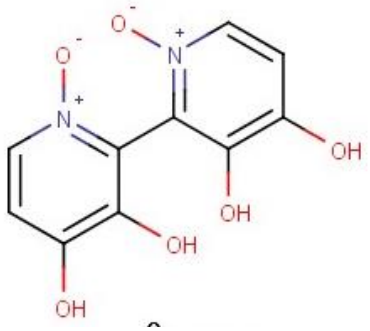
a) У нашој земљи најзначајнији узрочници ове врсте тровања су печурке пупавке **(зелена пупавка – *Amanita phalloides*, бела пупавка – *Amanita verna*)**. Ове печурке имају цикличне полипептиде аманитин и фалоидин, који су отпорни на деловање дигестивних ензима, апсорбују се и изазивају смрт ћелија јетре и субмукозна крвављења у гастроинтестиналном тракту. Аманитин је далеко токсичнији, јер инхибира РНК полимеразу, док фалоидин омета фукционисање ћелијске мембране и спречава полимеризацију актина. Клиничка слика тровања: око 15 сати после конзумирања ових печурака јавља се ентероколитис, који спонтано пролази за 2 дана. Затим се стање пацијента привремено поправи, да би дошло после 7-10 дана до наглог погоршања, са хепатитисом праћеним жутицом. Код тежих тровања, овај след догађаја може бити и бржи, а хепатитис је праћен инсуфицијенцијом бубрега и срца. Летални исход настаје код 30-50% отрованих одраслих особа и скоро 100% отроване деце. За ово тровање још увек не постоји ефикасан антидот, тако да се лечење своди на примену општих мера. Отрованим особама се дају веома велике дозе пеницилина Г интравенски (1,000,000 ИЈ по килограму телесне тежине), јер он делимично спречава улазак отрова у хепатоците и везивање за РНК полимеразу. Отров се из крви може делимично отклонити хемоперфузијом. Пошто аманитин подлеже ентерохепатичкој рециркулацији (тј. излучује се у жучи да би се опет апсорбовао у танком цреву) вреди пацијенту у више наврата давати активни угаљ преко уста, како би се што више отрова везало и избацило столицом. Примена силимарина у лечењу тровања пупавкама је контроверзна. Силимарин је екстракт који се добија из биљке Silybum marianum (народни назив: гујина трава), и садржи око 50% силибина, док остатак чине силихристин и силидианин. Ова једињења су полифенолни флавоноиди, који делују пре свега као антиоксиданси, а затим стимулушу експресију РНК полимеразе у хепатоцитима и делују инфламаторно. Силимарин или пречишћени силибин се користе не само за лечење тровања аманитом фалоидес, већ и за лечење тровања другим хепатотоксичним супстанцама, као што су угљен тетрахлорид, етанол, парацетамол, халотан или еритромицин естолат. Силимарин се примењује интравенски, у дози од око 100 милиграма по килограму телесне тежине.

b) **Синдром рабдомиолизе** се јавља 24 до 72 сата после ингестије печурке *Tricholoma equestre*. Посебно се често овај синдром јавља код

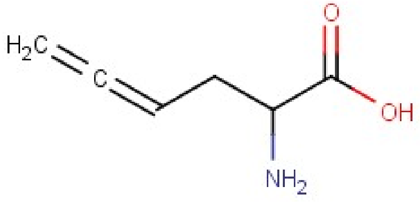
особа које поједу поменуту печурку, а иначе су на хроничној терапији са статинима. Механизам токсичног дејства још није јасан. Отрована особа осећа мучнину (а не повраћа), мишићну слабост и презнојава се. У серуму је јако повишена креатин-киназа, као и ензими јетре аланин и аспартат – аминотрансфераза. Потом се развија тежак миокардитис који доводи до акутне срчане инсуфицијенције. Због рабдомиолизе у крв се ослобађа велика количина миоглобина, која може запушити бубрежне тубуле и изазвати акутну бубрежну инсуфицијенцију. Смртност је око 20%. Не постоји специфични антидот за ово тровање.

c) **Синдром налик на тровање паракватом** настаје ако се поједу печурке из рода *Cortinarius*. Оне садрже супстанцу ***ореланин***, сличну параквату по хемијској грађи, која се на цитохромима трансформише у токсични метаболит (орто-семихинон) и доводи до настанка слободних радикала. Неспецифичне тегобе почињу 24 до 36 сати од ингестије печурака (мучнина, бол у трбуху и лумбалном пределу, полидипсија), да би после око 8 дана дошло до интерстицијалног нефритиса који се често компликује акутном бубрежном инсуфицијенцијом. Чак 50% отрованих особа из акутне прелази у хроничну бубрежну инсуфицијенцију. Лечење овог тровања је симптоматско.

d) **Синдром бубрежне инсуфицијенције** се јавља после ингестије печурке *Amanita smithiana*, која се углавном налази у северозападном делу Сједињених Америчких Држава. Овим печуркама се отрују углавном особе које траже тзв. Мацутаке јестиве печурке, које доста личе на Amanita smithiana. Ове печурке стварају токсин аленички норлеуцин (амино-хексадиеноична киселина) који делује селективно на ћелије бубрежних тубула и доводи до њихове некрозе. Неколико сати по уношењу печурака јадњају се блаже гастроинтестиналне тегобе, које ускоро пролазе, да бу 3 до 6 дана касније настала акутна бубрежна инсуфицијенција. На биопсијама бубрега после пар недеља од тровања могу се видети знаци интерстицијалне фиброзе и некрозе тубула. Пацијенти се одржавају у животу хемодијализом, да би после месец-два дошло углавном до побољшања бубрежне функције до тачке када дијализа више није потребна.



Слика 76. Структурна формула ореланина



Слика 77. Структурна формула амино-хексадиеноичне киселине

АНТИКОАГУЛАНТНА СРЕДСТВА

Супстанце са антикоагулантним дејством се користе у отровима за пацове (нпр. дифенакум, бромадилон, дифетиалон и други). Ове супстанце делују слично варфарину, тј. ометају процес карбоксилације фактора коагулације, јер се понашају као компетитивни антагонисти витамина К. Због фактора коагулације који већ постоје у крвној плазми, симптоми и знаци тровања се не испољавају одмах, већ дан-два по уношењу отрова.

Главни симптоми и знаци тровања су појаве крварења у гастроинтестиналном тракту или интракранијално. Хематурија ретко настаје само због дејства оралних антикоагуланаса. Вредност ИНР теста код отроване особе је 2 или више. Ризик од крварења јако расте ако је ИНР већи од 4, или ако је ниво тромбомодулина виши од 56 μg/L. Отрованом се може помоћи применом витамина К, који ће истиснути отров и омогућити нормалну карбоксилацију фактора коагулације. Међутим, ако пацијент активно крвари, не може се чекати да витамин К делује (најмање 24 часа треба да прође), па се уз витамин К примењују свежа плазма, свеже замрзнута плазма или криопреципитат, тј. препарати добијени из крви здравих особа који садрже већ готове факторе коагулације. Свеже замрзнута

плазма се даје у две дозе од по 15 милилитара по килограму телесне тежине, са размаком од 24 сата.

Поред наведених токсичних дејстава, орални антикоагуланси поседују и тератогени ефекат, па је њихова примена током трудноће контраиндикована.

Орални антикоагуланси могу изазвати и ***некрозу коже***. Она настаје у првих неколико дана терапије, после примене пуних доза, и шири се кроз неколико сати од почетне централне црвене макуле. Најчешћа места настанка некрозе су екстремитети, труп, дојке, и пенис. Патохистолошку основу чине фибрински тромби у крвним судовима и хеморагије, а узрок је смањење антикоагулантног протеина Ц.

Предозирање тромболитика (стрептокиназа, алтеплаза, анистреплаза, тенектеплаза и др.) такође доводи до крварења у мозгу или гастроинтестиналном тракту. Крварења чешће настају код пацијената који имају контраиндикације за примену тромболитика: истовремена примена антикоагуланаса, склоност крвављењу (нпр. инсуфицијенција јетре или урођени поремећај коагулације), недавни шлог, хипертензија преко 170 милиметара живе, пункција крвног суда, дисекција аорте, трудноћа, тумор, повреда главе или операција на ЦНС-у у последње 2 недеље, хеморагијска ретинопатија и већ постојеће активно крварење.

Лечење предозирања тромболитика се спроводи аминкапронском киселином: 4-5 g у 250 mL физиолошког раствора се примени као инфузија током 1 сата, затим континуирана инфузија 4 mL (1 g) на сат у 50 mL раствора. Инфузија траје 8 сати или до престанка крварења. Такође се примењују свеже замрзнута плазма или криоперципитат, али само кад је угрожен живот, јер постоји ризик од тромбозе.

Предозирање антиагрегационих лекова (аспирин, дипиридамол, клопидогрел, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор) такође доводи до крварења. Када се предозира аспирин, долази до гастроинтестиналног крварење код 5% пацијената, до мелене код 1% и до хематемезе код 0.1%. Такође аспирин погоршава гихт и бронхијалну астму.

Неутропенија настаје код 1% пацијената који примају тиклопидин. Око 1 на 2000 пацијената на терапији са тиклопидином развија тромботичну тромбоцитопеничну пурпуру са хемолитичко-уремијским синдромом, која се лечи заменом крвне плазме (плазмафереза).

Клопидогрел у интеракцији са аспирином повећава ризик од гастроинтестиналног крвављења.

Предозирање хепарина. Хепарин је мешавина глукозаминогликана и дуголанчаних полисахарида, у којима се пуно пута понавља одређени дисахарид, на пр. онај сачињен од хексозамина и глукуронске или

идуронске киселине. Нискомолекуларни хепарини (еноксапарин, далтепарин, надропарин, ревипарин и други) се производе из нефракционисаног хепарина бензилацијом са алкалном хидролизом, дигестијом са азотном киселином или хепариназом или изоамил нитратом. Њихова молекулска тежина се креће од 4371 до 5866 далтона.

Нискомолекуларни хепарини се везују за антитромбин 3. Комплекс нискомолекуларни хепарин - антитромбин 3 инхибира фактор Xa и тромбин у односу 2.7 : 1, и повећава ослобађање фактора инхибиције коагулације из ендотела. Ако се нискомолекулкарни хепарини или обичан хепарин користе за профилаксу дубоке венске тромбозе или плућне емболије, учесталост великог крвављења је у току 30 дана свега 0.2 – 1.7%. Велико крварење је оно крварење које: доводи до смрти, или смањује хемоглобин за више од 20 g/l, или захтева трансфузију више од 2 јединице крви, или се дешава интракранијално, ретроперитонеално или у оку, или захтева хируршку интервенцију. Не треба давати нискомолекуларни хепарин ако пацијент активно крвари, има стечени поремећај коагулације (нпр. акутна инсуфицијенција јетре) или ако узима варфарин и ИНР је већи од 2. Такође је примена нискомолекуларног хепарина котраиндикована код: пацијената којима је урађена лумбална пункција или спинална/епидурална анестезија пре 4 сата или мање, или се планира за следећих 12 сати, и пацијената који имају акутни шлог, тромбоцитопенију ($< 75 \times 10^9/l$), неконтролисану систолну хипертензију ($\geq 230/120$ mmHg) или нелечени урођени поремећај коагулације (нпр. хемофилија или фон Вилебрандова болест).

У случају предозирања еноксапарина постоји могућност неутрализације његовог дејства помоћу протамин сулфата, у дози од 1mg протамина на 1 mg еноксапарина. За остале нискомолекуларне хепарине нема доказа да би протамин могао да их неутралише.

Обичан хепарин и сви нискомолекуларни хепарини могу изазвати тромбоцитопенију од 5. до 21. дана по почетку примене; зато треба пратити број тромбоцита, и ако падне за 30-50%, укинути лек. Сви хепарини такође могу да смање излучивање алдостерона, доводећи до хиперкалемије; зато треба измерити калијум пре почетка терапије, а затим на 7 дана.

Тромбоцитопенија изазвана хепаринима се сматра значајном ако је број тромбоцита мањи од 150,000/µl или је дошло до смањења броја тромбоцита за 50% од вредности пре лечења. Она се јавља код око 0,5% пацијената, 5-10 дана после почетка терапије. Узрок тромбоцитопеније су антитела против комплекса хепарина и фактора 4 тромбоцита. Сама тромбоцитопенија није највећи проблем; због таложења тромбоцита у крвним судовима настају венске и артеријске тромбозе, које додатно троше тромбоците. Ако се јави тромбоцитопенија, одмах треба пре-

кинути даљу примену хепарина и применити бивалирудин или лепирудин. Учесталост тромбоцитопеније код примене нискомолекуларних хепарина је неколико пута мања него код обичног хепарина.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛНА КИСЕЛИНА, САЛИЦИЛНА КИСЕЛИНА И МЕТИЛСАЛИЦИЛАТ

Ацетилсалицилна киселина (аспирин) се користи као лек са аналгетским, антипиретским, антиреуматским и антиагрегационим дејством. Она се добро апсорбује из дигестивног тракта, и брзо по апсорпцији разграђује под дејством неспецифичних естераза у гастроинтестиналном тракту и јетри до ацетата и салицилне киселине. Метил салицилат се такође брзо и потпуно апсорбује из гастроинтестиналног тракта, да би се у јетри одмах претворио у салицилну киселину. Салицилна киселина се везује у великој мери за протеине плазме и метаболише у јетри коњугацијом са глукуронском киселином или глицином (главни метаболички пут) и оксидацијом до гентизинске киселине (споредни метаболички пут). Салицилна киселина дифузијом продире у сва ткива. Метаболити се излучују урином; брзина излучивања зависи од pH урина – што је pH виши, лек се брже излучује.

Метил салицилат се најчешће уноси са уљем зимзелене биљке пузавице Gaultheria procumbens, која расте у Северној Америци. Индијанци су некада пре доласка европљана користили ову биљку за справљање лекова за реуматизам, главобољу и прехладу. Данас се уље ове биљке користи за припрему чајева и ароматерапију, а плодови се конзумирају као део салате.

При великим дозама аспирина, салицилне киселине или метил салицилата долази до засићења процеса њихове елиминације у јетри; тако линеарна кинетика елиминације прелази у сатурациону кинетику, и на крају у кинетику нултог реда. Време полу-елиминације салицилне киселине износи 3-6 часова при примени малих доза ацетил-салицилне киселине, а чак 15-30 часова при примени великих доза.

Механизам дејства ацетилсалицилне киселине је иреверзибилна инхибиција ензима циклооксигеназе 1 и 2 (COX 1 и COX 2), док салицилна киселина и метилсалицилат исте ензиме инхибирају реверзибилно. Ако се орално унесу екстремно велике дозе аспирина (више од 4-5 g дневно) салицилне киселине или метил салицилата, салицилна киселина се накупља у ткивима и долази до тровања. У почетку се јављају повраћање, презнојавање, зујање у ушима и хипервентилација (убрзано и продубљено дисање), да би затим услед ометања оксидативних процеса у ћелијама дошло до накупљања угљен-диоксида, ацидозе и депресије дисања.

У најтежим тровањима долази до оштећења централног нервног система, са појавом епилептичких напада или коме.

Елиминација аспирина и његових метаболита се може убрзати повећањем диурезе и алкалинизацијом урина (форсирана алкална диуреза). Такође је корисно у најтежим случајевима применити хемодијализу или хемоперфузију.

ГЛИЦИРИЗИНСКА КИСЕЛИНА

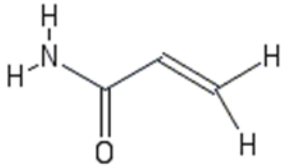
Глициризинска киселина се налази у корену биљке сладић (латински назив је Glycyrrhiza glabra), који се користи у производњи слаткиша. Ова супстанца инхибира ензим 11-хидроксистероид-дехидрогеназу, који иначе конвертује кортизол у кортизон. Услед блокаде поменутог ензима накупља се кортизол, па долази до појачања гликокортикоидног и минералокортикоидног ефекта у организму. Код пацијената се развијају хипертензија, ретенција натријума са едемима, хипокалемија због губитка калијума у бубрезима (која је праћена мишићном слабошћу и аритмијама на срцу), а у најтежим случајевима рабдомиолиза и миоглобинурија.

Чим се престане са узимањем корена сладића, метаболички поремећаји се повлаче, тако да је проигноза код овог тровања углавном добра. Не постоји специфични антидот за глициризинску киселину.

АКРИЛАМИД

Акриламид се користи у индустрији, али и настаје у храни која се термички обрађује на високим температурама (нпр. препечен хлеб, кекс, крекери). Делује само неуротоксично код човека, док код животиња делује неуротоксично, канцерогено и смањује фертилност. Акриламид омета функционисање протеина сличних кинезину у нервним ћелијама (ови протеини су неопходни за формирање деобног вретена у митози), као и протеина задужених за фузију везикула у нервним завршецима.

Субхронична изложеност овој хемикалији доводи до неуропатије, губитка осећаја додира на шакама и стопалима, абнормалног хода, мишићне слабости, атаксије, поремећаја функција малог мозга, и у неким случајевима до кожних промена.



Слика 78. Структурна формула акриламида.

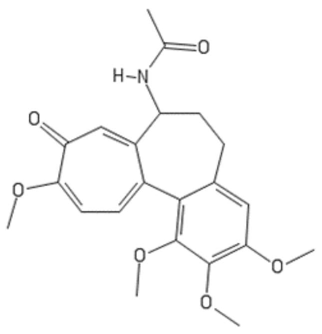
ТРОВАЊЕ МРАЗОВЦЕМ (COLCHICUM AUTUMNALE)

Мразовац је једногодишња зељаста биљка која подсећа на сремуш (медвеђи тј. дивљи лук, Allium ursinum), па се особе обично отрују када замене мразовац са њим. Мразовац садржи алкалоид колхицин, који спречава полимеризацију микротубула и митозу, као и друге функције у ћелији које захтевају микротубуле (егзоцитоза, ендоцитоза, кретање ћелије, спровођење импулса у срцу).

Клиничка слика тровања се одвија у следећим фазама: (1) латентни период у трајању 4–12 сати од уношења; (2) прва фаза тровања (гастроинтестинална) – повраћање, пролив, губитак течности и хиповолемија; (3) друга фаза тровања – почиње после дан-два и траје 5-6 дана, карактеришу је отказивање унутрашњих органа (бубрега, јетре, срца, депресија костне сржи), респираторни дистрес синдром, оштећење мишића и коагулопатија; (4) трећа фаза тровања – алопеција и леукоцитоза. Летална доза колхицина је 0.5 mg/kg.

Колхицин се брзо се апсорбује после оралне примене и брзо метаболише у јетри. Постоји значајно излучивање у жучи и ентерохепатичка рециркулација. Преко бубрега се излучи око 20% неизмењеног отрова.

Антидот се користи само експериментално (Fab фрагменти антитела против колхицина), тако да је у пракси доступно само симптоматско лечење, које није много ефикасно. Отров се не може значајније отклонити хемодијализом.



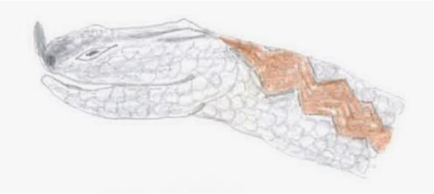
Слика 79. Структурна формула колхицина.

Слика 80. Лево мразовац, десно сремуш.

ЕНЗИМИ

ЗМИЈСКИ ОТРОВ

Ујед змије отровнице проузрокује тровање змијским отровом, које се назива офидизам ("ofis" на грчком значи змија). На свету постоји око 370 врста змија отровница, од којих се у Србији налазе само две: **поскок** (*Vipera ammodytes*) и **шарка** (*Vipera berus*). Поскок је дуг око 80 cm, има срцолику главу са малим рогом на носу, шару у облику лире на глави и цик-цак шару на леђима. Није плашљив, воли каменит терен. Шарка је дуга око 75 cm, има ширу и округлију главу од поскока. Уз ивицу горње вилице има белу пругу, око јој је велико, са црвеним одсјајем, а на темену има три велике рожнате плочице.



Слика 81. Глава поскока

Отров се код змија налази у модификованим пљувачним жлездама иза ока, које су изводним каналом повезане са два шупља зуба на врху горње вилице (дужине око 5-7 mm). Када змија уједе човека, отров из жлезда бива убризган кроз та два зуба у поткожно ткиво. Отров садржи ензиме протеазу, фосфолипазу, оксидазу, хијалуронидазу, као и факторе који утичу на процес згрушавања крви.

На месту уједа јављају се бол, оток, модра боја коже и поткожна крвављења. Настаје хипотензија, понекад и шокно стање. Због поремећаја коагулације крви јављају се крвављења из десни, материце, вежњаче, дебелог црева или желуца. Ако се развије шок, може доћи до анурије и акутне бубрежне инсуфицијенције. Тежина клиничке слике зависи од количине отрова која је убризгана, и од телесне тежине особе која је уједена. Најугроженија су деца млађа од 5 година.

Особу која је уједена треба одмах натерати да мирује, и имобилисати екстремитет где се налази ујед помоћу удлаге. Ранице од змијских зуба испрати водом, и спојити их инцизијом дубоком 5 mm. Затим устима или помоћу гумене пумпице исисати отров (тако се може отклонити и до

30% отрова). Изнад и испод уједа поставити повеске са гуменим цревом или траком, и стегнути их толико да ометају отицање лимфе, а не и артеријски и венски крвоток. На сваких 20 минута померати повеске, како се оток шири. Што пре транспортовати болесника до болнице.

Што је пре могуће (најдаље у року од 4 часа), болесник треба да добије серум против уједа змије, који се добија имунизацијом коња змијским отровом. Пре примене серума треба проверити да ли је пацијент алергичан на њега. То се чини интрадермалним ињицирањем 0.02 мл разблаженог серума са физиолошким раствором у односу 1:100, и посматрањем у трајању од 10 минута. Потребно је убризгати интрадермално и обичан физиолошки раствор, као контролу. Ако се не појави оток са црвенилом, пацијенту се серум онда може дати.

Серум се даје у интравенској инфузији, разблажен са физиолошким раствором. Треба дати најмање 3 ампуле серума од по 3000ИЈ. Поред антивипериног серума, пацијенту треба дати антибиотике и антитетанусни серум. Такође треба кориговати поремећаје коагулације и борити се против циркулаторног шока.Код око 30% болесника се после примене серума развија серумска болест.

ДЕСЕНЗИБИЛИЗАЦИЈА

Ако је пацијент преосетљив на коњски серум, он се ипак мора применити, јер је ујелом угрожен његов живот. Тада пре примене серума спроводимо поступак десензибилизације. Серум се разблажи са физиолошким раствором у односу 1:100, па се супкутано ињицира 0.05мл. Затим се на сваких 5 минута ињицирају двоструке количине, док се не потроши 1мл серума разблаженог у односу 1:10. Ако тада нема реакције, разблажити сву количину серума у односу 1:50, и применити га спором интравенском инфузијом, кап по кап. Уз себе имати све потребне лекове за борбу против анафилактичке реакције: адреналин, кортикостероиде, антихистаминик.

ОТРОВ ШКОРПИЈЕ

Мада на свету има око 1500 врста шкорпиона, свега 30 врста је опасно по човека, и све оне спадају у фамилију *Buthidae*. Шкорпиони су активни ноћу, и то током лета, па пошто живе у близини насеља долазе често у контакт са човеком, што се обично заврши ујелом. Отров шкорпиона се налази у посебној кесици на крају абдомена, окруженој мишићним влакнима, тако да се при убоду жаоке садржај кесице убризга у поткожно ткиво жртве.

У отрову шкорпиона има следећих супстанци: (1) токсин алфа, који држи натријумове канале отворене, доводећи прво до активације, а онда до деполаризационог блока (резултат су парализе и аритмије на срцу); (2) токсин бета, који такође делује на канале за натријум, али се везује за друго место него токсин алфа (последице дејства токсина бета су миоклонус и спастичке контракције активираних мишића); (3) ензими, који доприносе инфламаторној реакцији и вазодилатацији.

Код две трећине уједених особа јавља се само веома јак бол на месту уједа, док се код једне трећине осим локалног бола јављају системске манифестације, већ у првим сатима по уједу. Токсини **активирају симпатички и парасимпатички систем**, тако да долази до хипертензије и тахикардије, хипертермије, ретенције урина, мидријазе, тремора, агитације и епилептичких напада. Због активације парасимпатикуса долази до хиперсаливације, бронхоконстрикције, дијареје, инконтиненције урина, брадикардије. У крви се могу детектовати хипергликемија и ацидоза са накупљањем млечне киселине. Попречно-пругасти мишићи се невољно грче, а због хипертензије и едема долази до слабљења крвотока кроз јетру, бубреге и миокард, што доводи до оштећења и ових органа.

Тежина уједа шкорпиона се данас класификује на **степен један** (само локални бол на месту уједа), **степен два** (испољени су и локални и системски знаци, али живот пацијента није угрожен) и **степен три** (тровање је таквог интензитета да угрожава живот пацијента).

Пацијенту кога је ујео шкорпион треба дати аналгетике како би се сузбио бол; нестероидни антиинфламаторни лекови имају предност над опиоидним аналгетицима, јер опиоиди могу погоршати активацију симпатикуса. Хипертензија се лечи алфа 1 блокаторима, какав је празосин, а грчеви мускулатуре применом бензодиазепина.

Постоји специфични антидот за ујед шкорпиона, тј. серум против отрова шкорпиона. Серум је животињског порекла и садржи или цела антитела, или само Фаб фрагменте. Серум треба дати што пре после уједа, интравенским путем.

Слика 82. Шкорпион *Mesobuthus gibbosus* који се среће у Македонији

ОТРОВ ПАУКА "ЦРНЕ УДОВИЦЕ"

Паук црна удовица *Latrodectus tredecimguttatus* се одликује великим јајастим трбухом црне боје на коме се налазе црвене тачке, обично 13 њих на броју. Највише га има у медитеранским земљама, посебно у Далмацији. Отров овог паука је сложен, и садржи велики број токсина који се могу сврстати у следеће групе: (1) неуротоксини, који доводе до масивног ослобађања неуротрансмитера (најзаступљенији је алфа-латротоксин); (2) помоћни токсини, који олакшавају дејство неуротоксина; (3) протеазе, сличне трипсину, које врше дигестију ткива на месту уједа; (4) инхибитори протеаза, који спречавају да протеазе разграде неуротоксине; (5) токсини непознате фукнције, од којих неки личе на токсине шкорпиона.

Ујед црне удовице изазива стање које се назива лактродектизам. Врло брзо по уједу настаје изузетно јак бол, на месту уједа, али и у целом телу. Пацијенти се потпуно презноје више пута, и имају осећај паљења у табанима. Јављају се тонички грчеви мишића лица и трупа, због чега пацијент може добити необичне изразе. У крви се могу запазити леукоцитоза, хипергликемија, и пораст аминотрансфераза.

Тровање се лечи применом серума против отрова црне удовице, који је животињског порекла, па се мора опрезно примењивати (видети опис примене серума против отрова змија).

Слика 83. Latrodectus tredecimguttatus

РИЦИН

Рицин је протеин из семена биљке рицинус (латински назив *Ricinus communis*), која се још назива Palma Christi (Христова палма) или "чудотворно дрво". Из семена ове биљке се процесом екстракције (под притиском или помоћу органских растварача) индустријски издваја рицинусово уље, које се због високог садржаја масне рицинолеичне киселине користи као гориво за уљане лампе, израду боја, козметике и мазива. Такође се рицинусово уље користи у медицини као лаксанс. Захваљујући својој хидросолубилности, рицин не улази у састав рицинусовог уља, тако да је његова примена на човеку безбедна.

Човек ће се отровати рицином ако поједе семе рицинуса, али само под условом да га зубима смрви. Семе рицинуса има дебео омотач који спречава његово варење, и уколико није оштећен зубима, овај омотач спречава варење семена, које се онда елимише са столицом. Ако је пак омотач оштећен приликом жвакања, рицин ће се ослободити у гастроинтестиналном тракту, апсорбовати у крв и изазвати тровање.

Рицин се састоји од два протеинска ланца, А и Б. А ланац је уствари ензим РНК Н-глукозидаза, који разграђује рибозоме, а Б ланац се везује за рецепторе на површини хуманих ћелија (рецептори су олигосахариди који садрже н-ацетилглукозамин), што је неопходно за улазак рицина у цитоплазму процесом ендоцитозе. Када доспе до рибозома, А ланац отклања аденин из 28S РНК, чиме прекида синтезу протеина.

Рицин делује на начин који је завистан од унете дозе и времена. Колико год да је велика унета доза рицина, знаци и симптоми тровања наступају тек после латентног периода од 3 до 20 сати. Смртоносна доза рицина за човека је 1-20 mg/kg. Отрована особа осећа бол у трбуху,

повраћа, има пролив и добија грчеве мишића екстремитета који су болни. Крвни притисак пацијента опада на врло ниске вредности, а дисање постаје отежано (диспнеа). Ускоро отказују витални органи: бубрези, јетра, срце. У плућима се развија едем.

Рицин може да се измери у телесним течностима помоћу имунолошког есеја тј. преко детекције везивања специфичних антитела за њега ЕЛИЗА технологијом.

Не постоји специфични антидот за рицин, тако да се лечење своди на мере отклањања отрова из гастроинтестиналног тракта (изазивање повраћања, примена активног угља), рехидрацију и борбу против шока.

АБРИН

Абрин је протеин који се налази у семенкама биљке из Југоисточне Азије *Abrus precatorius*, која се у народу назива "бројаница". Овај необичан назив биљка је добила због семена које је округло, карактеристичне јаркоцрвене боје са црном "капицом" на једном крају, величине отприлике колико су велике перле на бројаницама које користе свештеници при молитви.

Структура абрина је веома слична структури рицина: има два протеинска ланца, А и Б. А ланац је ензим РНК Н-глукозидаза, који разграђује рибозоме, а Б ланац се везује за рецепторе на површини хуманих ћелија (рецептор је бета-д-галактопиранозид), што је неопходно за улазак рицина у цитоплазму процесом ендоцитозе. Када доспе до рибозома, А ланац отклања аденин из 28S РНК, чиме прекида синтезу протеина.

Смртоносна доза абрина је 0.1–1 μg/kg. Тровање семенкама абрина настаје, као и код семенки рицинуса, само ако се при жвакању прекине дебела заштитна опна. На сву срећу, код тровања семенкама оралним путем, абрин се слабо апсорбује, па се симптоматологија углавном исцрпљује са повраћањем и тешком дијарејом. Али, ако се екстракт семенки абруса убризга парентерално, тровање је обично фатално, јер долази до оштећења свих виталних органа и њиховог попуштања.

Као и код рицина, не постоји специфични антидот за абрин, тако да се лечење своди на мере отклањања отрова из гастроинтестиналног тракта (изазивање повраћања, примена активног угља), рехидрацију и борбу против шока.

УБОД РИБЕ ПАУКА (TRACHINUS DRACO,TRACHINUS ARANEUS, TRACHINUS RADIATUS)

Постоји више варијетета ове врсте риба која живи на морском дну, и углавном не порасте више од 30-40 центиметара; налазе се у Средоземном и Јадранском мору. На првом леђном перају и на шкржном поклопцу има неколико отровних бодљи. Бодље су у пресеку налик на слово Т, и у два од три крака имају по једну отровну жлезду; бодље су нормално заштићене танком кожицом која при убоду прсне и бодља унесе отровне жлезде у поткожно ткиво жртве. Обично купачи нагазе на ову рибу, или приликом излова и хватања рибе руком дође до убода. Жлезда садржи дракотоксин, серотонин, адреналин, норадреналин, хистамин, супстанце налик кининима и још неке ензиме. Дејство отрова се огледа у хемолизи и надражају нерава услед деполаризације, што је праћено интензивним болом; клиничку слуку карактеришу локални оток и бол.

Код већег броја убода могу се јавити и системски симптоми, као што су анксиозност, синкопа, мучнина, агитација, пораст температуре, хипотензија. Отрови су термолабилни, па излагање убоденог дела топлој води може умањити тегобе. После убода и излечења дуго заостаје преосетљивост убоденог предела, па и хроничан оток.

Лечење је само симптоматско, кортикостероиди и антихистаминици се могу дати, али ефекат није велики.

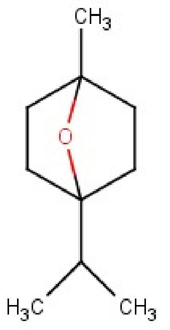
ОТРОВИ ДРУГОГ ИЛИ НЕПОЗНАТОГ МЕХАНИЗМА ДЕЈСТВА

УЉЕ ЕУКАЛИПТУСА

Уље еукалиптуса се производи дестилацијом из лишћа различитих врста дрвета еукалиптуса. Оно у себи садржи око 70% еукалиптола (цинеола), пинен и друге терпене, као и мало феландрена. Терпени су углавном ароматични угљоводоници који се налазе у смолама четинара и другог дрвећа. У оквирима традиционалне медицине користи се у малим количинама као деконгестант, пургатив, антисептик, еметик и рубефацијенс. У индустрији се користи за зачињавање хране и као додатак козметичким производима.

Механизам токсичног дејства еукалиптола није познат. Смртоносна доза уља од еукалиптуса је око 30 милилитара. После ингестије састојци уља се брзо апсорбују. После око 4 сата од уношења настаје повраћање услед иритације желуца и танког црева. Потом долази до **депресије централног нервног система** која се манифестује слабљењем тетивних рефлекса, настанком коме и депресијом дисања. На дисајним путевима се може уочити постојање бронхоспазма. Код деце могу настати и епилептички напади. Описано је и оштећење функције бубрега код тровања еукалиптусовим уљем.

Не постоји специфични антидот за састојке еукалиптусовог уља. Лечење се своди на опште мере отклањања отрова, симптоматску терапију и негу болесника.



Слика 84. Структурна формула еукалиптола

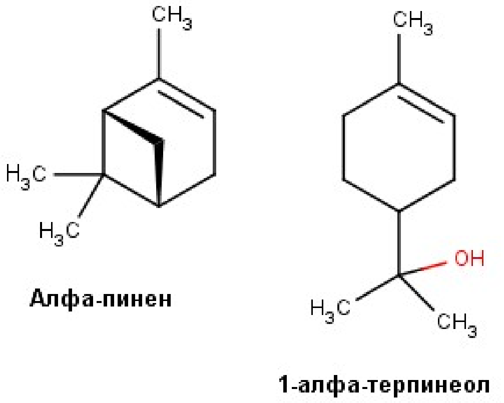
ТЕРПЕНТИН И ЕТАРСКО УЉЕ БОРА

Терпентин је дестилат у течном облику добијен из смоле која се формира приликом засецања коре четинара, пре свега бора. Главни састојак терпентина је монотерпен алфа-пинен, а поред њега има и бета-пинена. Терпентин се користи у индустрији пре свега као растварач боја, али и као почетни материјал за синтезе органских материја.

Етарско уље бора се добија посебном дестилацијом помоћу паре из шишарки и иглица бора. Оно је бледо-ћилибарне боје, и садржи терпене и терпенске алкохоле, од којих је најзаступљенији 1-алфа-терпинеол. Смртоносна доза етарског уља бора је од 60 до 120 грама. Етарско уље бора се користи због свог дезинфицијентног дејства и као додатак козметичким производима.

Механизам токсичног дејства алфа-пинена и 1-алфа-терпинеола још увек није познат. Знаци и симптоми тровања са терпентином или етарским уљем бора подсећају умногоме на знаке и симптоме тровања уљем еукалиптуса. Ако се терпентин или етарско уље бора прогутају, локално настаје иритација гастроинтестиналног тракта праћена повраћањем. Истовремено долази до **депресије централног нервног система** (атаксија, летаргија, замућен вид, кома и депресија дисања) и до настанка пнеумонитиса на плућима. Пацијент јако мирише на боровину, а има описа тровања који тврде да мокраћа пацијента мирише на љубичице. Описана су и оштећења јетре и бубрега.

Не постоји специфични антидот за састојке терпентина и етарског уља бора. Лечење се своди на опште мере отклањања отрова, симптоматску терапију и негу болесника.



Слика 85. Структурне формуле алфа пинена и алфа терпинеола

КАМФОР

Камфор је екстракт зимзелене биљке која расте у Кини и Јапану, чији латински назив је *Cinnamomum camphora*. Екстракт садржи терпене и терпеноиде (терпени који имају додату неку кисеоничну функционалну групу). Камфор се много користи у локалним препаратима за лечење прехладе, као рубефацијенс, као репелент за комарце и као дезинфицијенс. Тровање обично настаје код деце, која прогутају таблету или коцкицу са камфором, мислећи да се ради о бомбони.

Молекуларни механизам токсичности камфора још увек није расветљен, али тровање има врло сличан ток као и тровање другим биљним екстрактима који садрже терпене и терпеноиде (уље еукалиптуса, терпентин, етарско уље бора). На месту уношења, у једњаку и желуцу, настаје иритација слузокоже већ после 5 до 15 минута, тако да пацијент има мучнину, повраћа, и боли га трбух. Пошто се терпени добро апсорбују и пролазе у централни нервни систем, доминантни симптоми су управо због надражаја централног нервног система, кога следи депресија. Код отрованог се развијају атаксија, конфузија, халуцинације, хиперрефлексија, миоклонус, да би на крају настали епилептички напади. После фазе стимулације настаје фаза депресије, тј. пацијент запада у кому праћену депресијом дисања. Ако се унесу веће количине камфора, може доћи до оштећења јетре и бубрега.

У лечењу пацијента не треба изазивати повраћање, нити испирати желудац, због могућности да се провоцира епилептички напад. Активни угаљ и лаксанси се могу применити. Против епилептичких напада се боримо применом бензодиазепина интравенски, а у рефрактерним случајевима и применом фенобарбитала или фосфенитоина. Хемодијализа није корисна код овог тровања.

ОТРОВНИ БРШЉАН

Отровни бршљан (латински назив *Toxicodendron radicans*) је паразитска биљка која се преко танког коренског система "качи" на кору дрвећа или расте по површини земље. Карактеристично за ову биљку је да има сложен лист који се састоји од три листића, сваки дужине око 5-12 центиметара. Листови су зелене боје, а у јесен постају црвенкасти.

Овај бршљан садржи отровно уље познато под називом уршиол, које у контакту са кожом изазива оспу, свраб, црвенило и понекад пликове. Приликом првог излагања отровном бршљану промене на кожи су благе, али пошто се особа сензибилише при првом излагању, сваки ка-

нији контакт са отровним бршљаном изазива све теже примене на кожи. Посебно лако долази до сензибилизације ако уље дође у контакт са отвореном повредом.

Одмах после контакта са отровним бршљаном кожу треба опрати са доста воде и сапуна. Важно је да се пацијент не чеше, јер тако може да разнесе отров на друге деове коже. У почетку се могу стављати хладне облоге, а касније крем са кортикостероидом. Обично је потребно да прођу око 2 недеље док се промене не повуку.

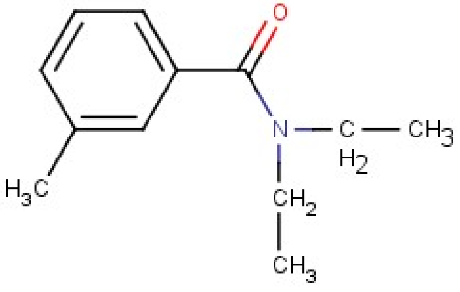
ДЕЕТ – Н,Н-ДИЕТИЛ-3-МЕТИЛБЕНЗАМИД

ДЕЕТ – н,н-диетил-3-метилбензамид (синоним: н,н-диетил-*м*-толуамид) је до сада најефикаснији репелент за инсекте, пре свега за комарце. У продаји се налази у најразличитијим облицима: спрејеви, креме, наруквице, лосиони, влажне марамице, итд. Мада се значајно апсорбује преко коже, до тровања долази само ако се унесе оралним путем.

После уношења оралним путем, максимална концентрација ДЕЕТ-а у крви се постиже после око 1 сат. Највећи део унетог отрова се метаболише у јетри на цитохрому П450, док се неизмењено преко урина елиминише само 10-14% унете количине. Време полу-елиминације ДЕЕТ-а износи око 2.5 сати.

Механизам токсичног дејства ДЕЕТ-а још увек није познат. После ингестије ДЕЕТ-а највише страда централни нервни систем. У периоду од 1 сат до 48 сати од оралног уношења овог отрова настају епилептички напади, кома и хипотензија. Код предиспонираних особа може настати и акутна психоза, али је то доста ретка појава. Тровања ДЕЕТ-ом имају посебно тешку клиничку слику код мале деце.

Не постоји специфични антидот за ДЕЕТ. Терапија се своди на опште мере отклањања отрова, негу болесника и борбу са епилептичким нападима помоћу парентералне примене бензодиазепина.



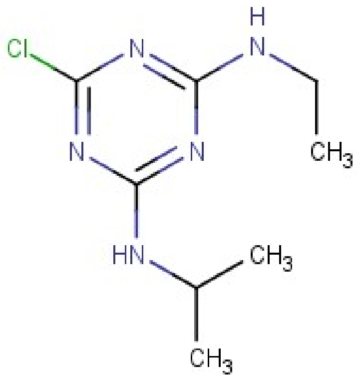
Слика 86. Структурна формула н,н-диетил-3-метилбензамида

АТРАЗИН

Атразин је широкоспектрални, резидуални хербицид који инхибира процес фотосинтезе. Када дође у контакт са кожом атразин изазива контактни дерматитис, али веома мало пенетрира кроз кожу до крвотока. Ако се унесе оралним путем, апсорбује се у потпуности. Атразин се метаболише у јетри на цитохромима, при чему настаје деалкилирани метаболит. Метаболит атразина и сам атразин се излучују преко бубрега; око 20% унете дозе атразина се излучи неизмењено. Време полу-елиминације атразина износи око 1 дан.

После уношења атразина оралним путем токсични ефекти се јављају само ако се унесе више од 100 грама. Забележено је да атразин у тако великим дозама изазива крварење из желуца, ацидозу, некрозу јетре, отказивање бубрега, кому и стање шока са дисеминованом интраваскуларном коагулацијом. С друге стране, има приказа тровања атразином у литератури који не указују на нека већа оштећења ни када су прогутане дозе од 500 грама отрова. Постоји више епидемиолошких студија које указују на карциногеност атразина после дуготрајне употребе, али је та веза слаба.

Механизам токсичног дејства атразина није познат. Лечење тровања обухвата мере отклањања отрова и симптоматску терапију.



Слика 87. Структурна формула атразина

СУЛФУРИЛ-ФЛУОРИД

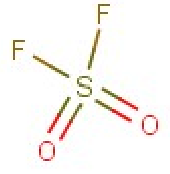
Сулфурил-флуорид је родентицид и инсектицид који се примењује као фумигант још од 1959. године. Посебно је користан у заштити производа од дрвета против термита и жижака. Такође се користи за заштиту

просторија, постеља и тканина од стеница, мољаца, бубашваба и глодара. На собној температури сулфурил-флуорид је гас без боје и мириса, који не делује иритантно на слузокоже.

Човек се отрује сулфурил-флуоридом путем инхалације, ако проведе довољно дуго време у затвореној просторији у којој је примењен овај фумигант. Отров делује двојако: (1) као цела супстанца, сулфурил-флуорид доводи до депресије централног нервног система са западањем пацијента у кому и понекада настанком епилептичких напада; (2) флуоридни јон који се ослободи из отрова сам по себи делује токсично, јер се везује за Ca^{2+} и Mg^{2+} јоне у крви, градећи нерастворљива једињења која се таложе у ткивима. Услед везивања калцијума и магнезијума, у крви се појављују хипокалцемија и хипомагнезијемија, што узрокује смањење коагулабилности крви, крварење и поремећаје срчаног ритма.

Потенцијална летална доза флуорида је 5mg/kg, а сигурна летална доза је 32-64mg/kg.

Лечење тровања сулфурил-флуоридом се своди на интубацију болесника и евентуалну примену вештачке вентилације, примену бензодиазепина за контролу епилептичких напада и примену препарата магнезијума и калцијума парентерално, како би се кориговале хипокалцемија и хипомагнезијемија. Хипокалцемија и хипомагнезијемија се сузбијају спором интравенском применом калцијум-глуконата (10ml 10% раствора) и/или магнезијум-сулфата (20ml 20% раствора, током 20 минута), како би се избегле аритмије.



Слика 88. Структурна формула сулфурил-флуорида

ТРОВАЊЕ БАКТЕРИЈАМА

Бактерије могу изазвати тровање ако се унесу оралним путем, најчешће заједно са контаминираном храном. Оне делују токсично пре свега на гастроинтестинални тракт, и то на три начина: (1) инвазивне бактерије продиру у зид танког црева изазивајући упалу; (2) неинвазивне бактерије луче егзотоксине у храни, који по уносу изазивају некрозу епителних ћелија; (3) друге врсте неинвазивних бактерија се "закаче" за епителне

ћелије танког црева и тамо стварају егзотоксине са стимулативним дејством на аденилат циклазу, што резултује лучењем великих количина хлора и воде, као и спречавањем апсорпције. У свим случајевима настаје гастроентеритис, са следећим најчешћим симптомима и знацима: мучнина, повраћање, дијареја, хипотензија, дехидратација и слабост. Трбух пацијената је обично метеористичан и осетљив на палпацију.

Од **инвазивних бактерија** најчешћи узрочници гастроентеритиса су Shigella, Salmonella, Campylobacter и ентероинвазивна E. Coli. У дијареалном садржају који пацијент избацује налазе се леукоцити и еритроцити, протеини, а понекад и видљива крв. Телесна температура пацијента је обично повишена. Salmonella и Campylobacter се најчешће налазе у едовољно термички обрађеном пилећем месу и у непастеризованом млеку. Човек се такође често зарази Salmonella-ом ако конзумира сирова јаја која су заражена. Од инвазивних бактерија посебно су карактеристичне неке врсте *Escherichiae Coli* (тип O157:H7) и Shigella, које стварају егзотоксин познат под називом "шига токсин". "Шига токсин" изазива хемолитичко-уремички синдром, тј. пацијенти поред гастроентеритиса добијају тромботичку тромбоцитопеничну пурпуру, хемолитичку анемију и попуштање функције бубрега услед зачепљења ситних крвних судова тромбима.

У **неинвазивне бактерије које излуче егзотоксине** у храни спадају *Staphylococcus aureus, Bacillus Cereus* и *Clostridium perfringens.* Симптоми и знаци тровања почињу брзо по уношењу контаминиране хране (6-12 сати), развијају се бурно, али кратко трају, свега пар дана. Карактеристично је да не долази до пораста телесне температуре.

Неинвазивне бактерије које се закаче за епителне ћелије танког црева и онда луче **токсин који стимулише аденилат циклазу** су *Vibrio Cholerae* и ентеротоксигена *Escherichia Coli.* Ток тровања овим бактеријама је описан у поглављу "Токсин колере".

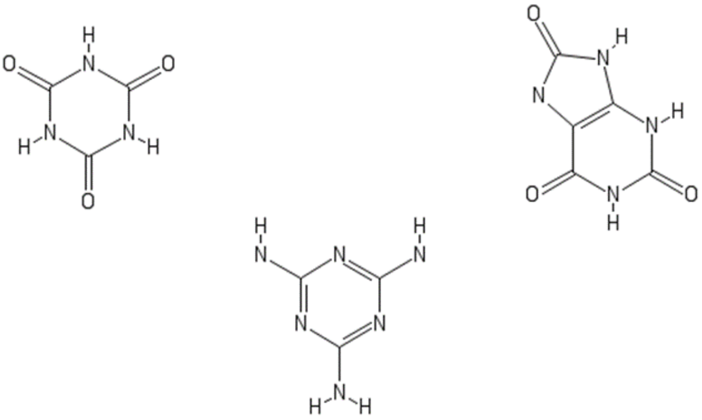
Главна мере у лечењу тровања бактеријама је рехидратација пацијента, која може ићи оралним путем ако пацијент не повраћа, иначе се обавља интравенским инфузијама кристалоидних раствора. Антибиотике дајемо само код инвазивних бактеријских инфекција, и тада је најбољи избор ципрофлоксацин. Мучнину и повраћање можемо лечити антихистаминицима прве генерације или 5-HT3 блокаторима, какав је ондансетрон.

ХРОНИЧНО ТРОВАЊЕ МЕЛАМИНОМ

Меламин је ушао у употребу 1830. године, и користи се пре свега за синтезу пластике од које се праве разни предмети, посебно тањири и чаше. У мањој количини меламин се ослобађа из пластике и доспева у храну. Такође га противзаконито користе за лажно повећање садржаја протеина у млеку, пошто је богат азотом.

Меламину су слични цијануричнa киселина, која се иначе додаје у воду базена ради стабилизације садржаја хлора, и мокраћна киселина продукт разградње пурина. Ако се меламин уноси орално у великим количинама, или заједно са цијануричном киселином, долази до стварања комплекса међусобно или са мокраћном киселином, и настанка камена у бубрегу. Меламински камен се не види на рендгену, слично као камен од мокраћне киселине.

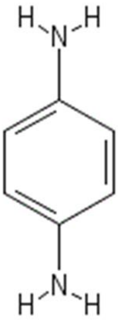
И меламин, и цијануричнa киселина се излучују неизмењени у урину. Посебан ризик од настанка камена у урину имају мала деца, јер она излучују неколико пута више мокраћне киселине од одраслих. Током 2008. године је дошло до стварања бубрежних каменаца код 294.000 беба у Кини, од којих је 51.900 било хоспитализовано, јер су неки од произвођача млека за бебе додавали меламин како би лажно повећали садржај протеина. Сматра се да је подношљив дневни унос меламина код одраслих до 0.63 mg kg−1 дан−1.



Слика 89. Слева на десно: цијануричнa киселина, меламин и мокраћна киселина.

ТРОВАЊЕ БОЈОМ ЗА КОСУ – ПАРАФЕНИЛЕН ДИАМИН

Млевењем црног камена на Блиском и Далеком истоку добија се прах који се користи за израду боје за косу, што садржи у себи парафенилен диамин. Ако се парафенилен диамин унесе орално, настаје прво оток лица, врата, језика и дисајних путева са компромитацијом дисања, а касније рабдомиолиза и оштећење тубула бубрега све до акутне бубрежне инсуфицијенције. Могу настати и миокардитис и хепатитис. Смртоносна доза је око 10 грама. Механизам токсичног дејства није познат,а отров није дијализабилан. Тровање се лечи кортикостероидима, антихистаминицима и надокнадом течности како би се спречила акутна бубрежна инсуфицијенција.



Слика 90. Структурна формула парафенилен диамина.

ДЕРМАТИТИС ИЗАЗВАН ШИТАКЕ (SHIITAKE) ПЕЧУРКАМА

Шитаке печурке, некада само јапанско јело, се сада могу наћи у супермаркетима. Ако се поједу сирове или недовољно термички обрађене, долази после два дана до појаве оспе, која је карактеристично тракастог облика, макуло-папуларна, и са сврабом. Оспу узрокује лентинан, термолабилни полисахарид. Оспа спонтано пролази, без последица, тако да треба само охрабрити пацијенте да сачекају опоравак.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adhikari KM. Poisoning due to accidental ingestion of Dieffenbachia plant (Dumb cane). Indian Pediatr. 2012; 49(3): 247-8.
2. Amizet L, Pruvot G, Remy S, Kfoury M. Occupational cyanide poisoning. BMJ Case Rep 2011; 2011.
3. Andersson N, Kerr Muir M, Mehra V, Salmon AG. Exposure and response to methyl isocyanate: results of a community based survey in Bhopal. Br J Ind Med 1988; 45(7): 469-75.
4. Anonymous. Deaths Associated with a Purported Aphrodisiac - NewYork City, February 1993-May 1995. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 1995; 44(46): 853-855,861.
5. Antonio AC, Castro PS, Freire LO. Smoke inhalation injury during enclosed-space fires: an update. J Bras Pneumol 2013; 39(3): 373-81.
6. Aristolochic Acids. Report on Carcinogens, Twelfth Edition (2011). National Toxicology Program, Department of Health and Human Services. Доступно на: http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12
7. Barber T, Jacyna M. Acute lead intoxication from medications purchased online presenting with recurrent abdominal pain and encephalopathy. J R Soc Med 2011;104(3):120-3.
8. Bassett RA, Osterhoudt K, Brabazon T. Nicotine poisoning in an infant. N Engl J Med 2014; 370(23): 2249-50.
9. Beun GDM, Leunissen KML, van Breda Vriesman PJC,van Hooff JP. Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. British Medical Journal 1987; 295: 183.
10. Bonastre Blanco E, Domingo Garau A, Cols Roig M, Panzino Occhiuzzo F, Vilar Escrigas P. Accidental iron poisoning. An Pediatr (Barc) 2010; 73(6): 373-5.
11. Bonney AG, Mazor S, Goldman RD. Laundry detergent capsules and pediatric poisoning. Canadian family physician 2013; 59(12): 1295-6.
12. Boucher BJ, Mannan N. Metabolic effects of the consumption of Areca catechu. Addiction Biology 2002; 7: 103–110.
13. Bouanani S, Gaulier Jm, Calvat S, Dulaurent S, Ghachia A, Harry P, Lachatre G. Case report: Dinitro-orthocresol fatal intoxication. Annales de Toxicologie Analytique, 2006; 18(3): 213-5.
14. Brvar M, Ploj T, Kozelj G, Mozina M, Noc M, Bunc M. Case report: fatal poisoning with Colchicum autumnale. Critical Care. 2004; 8(1): R56.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute illness from dry ice exposure during hurricane Ivan--Alabama, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53(50): 1182-3.

16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ciguatera fish poisoning -New York City, 2010-2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62(4):61-5.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths associated with a purported aphrodisiac--New York City, February 1993-May 1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44(46): 853-5, 861.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Exposure to nitrogen dioxide in an indoor ice arena - New Hampshire, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61(8): 139-42.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Jimsonweed poisoningassociated with a homemade stew - Maryland, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(4):102-4.
20. Chippaux JP. Emerging options for the management of scorpion stings. Drug Des Devel Ther 2012; 6: 165-73.
21. Cordero SC, Goodhue WW, Splichal EM, Kalasinsky VF. A fatality due toingestion of hydrofluoric acid. J Anal Toxicol 2004; 28(3): 211-3.
22. Cummings KJ, Stefaniak AB, Virji MA, Kreiss K. A reconsideration of acuteBeryllium disease. Environ Health Perspect 2009;117(8):1250-6.
23. Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA; Panel of Australianand New Zealand clinical toxicologists. Guidelines for the management ofparacetamol poisoning in Australia and New Zealand--explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. Med J Aust 2008;188(5):296-301.
24. de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96(6):3200-5.
25. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, Lavergne V, Nolin TD, Ghannoum M. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015; 10(5): 875-87.
26. Demetriades AK, Wallman PD, McGuiness A, Gavalas MC. Low cost, high risk: accidental nutmeg intoxication. Emerg Med J 2005; 22: 223–225.
27. Denaro CP, Benowitz NL. Poisoning due to class 1B antiarrhythmic drugs.
28. Doğan E, Güzel A, Ciftçi T, Aycan I, Celik F, Cetin B, Kavak GÖ. Zinc phosphide poisoning. Case Rep Crit Care 2014; 2014: 589712.
29. Eisbord SDW, Oule JBS, Immel PLK. Poison online— acute renal failure caused by oil of wormwood purchased through the internet. The New England Journal of Medicine 1997; 337 (12): 825-7.

30. Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40(6): 715-57.
31. EUROPEAN COMMISSION, HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL. Opinion of the Scientific Committee on Food on pulegone and menthofuran. SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/3 ADD2 Final 25 July 2002.
32. Farthing K. Poisonous Plants - Understanding the Need for Accurate Identification and Timely Information. Laboratory Medicine 1996; 27(4): 260-3.
33. Fattinger K, Benowitz NL, Jones RT, Verotta D. Nasal mucosal versusgastrointestinal absorption of nasally administered cocaine. Eur J ClinPharmacol 2000;56(4):305-10.
34. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, Pollak U, Koren G, Bentur Y. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clinical toxicology. 2010; 48(5): 407-14.
35. FitzSimmons CR, Metha S. Serotonin syndrome caused by overdose with paroxetine and moclobemide. Accid Emerg Med 1999; 16: 293-295.
36. Flanagan RJ, Jones AL. Fab antibody fragments: some applications in clinicaltoxicology. Drug Saf 2004;27(14):1115-33.
37. Fox KCR, Girn M, Parro CC, Christoff K. Functional neuroimaging of psychedelic experience: An overview of psychological and neural effects and their relevance to research on creativity, daydreaming, and dreaming. arXiv:160507153 [q-bio] [Internet]. 2016 May 23 [cited 2018 Aug 16]; Available from: http://arxiv.org/abs/1605.07153
38. Fujita Y, Terui K, Fujita M, Kakizaki A, Sato N, Oikawa K, Aoki H, Takahashi K, Endo S. Five cases of aconite poisoning: toxicokinetics of aconitines. J Anal Toxicol 2007;31(3):132-7.
39. GaleaM. Fatal sulfur dioxide inhalation. Can Med Assoc J 1964;91:345-7.
40. Ganesan K, Raza SK, Vijayaraghavan R. Chemical warfare agents. J Pharm Bioallied Sci 2010; 2(3): 166-78.
41. Gapany-Gapanavicius M, Molho M, Tirosh M. Chloramine-induced pneumonitis from mixing household cleaning agents. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 285(6348): 1086.
42. García C, Lagos M, Truan D, Lattes K, Véjar O, Chamorro B, Iglesias V, Andrinolo D, Lagos N. Human intoxication with paralytic shellfish toxins: clinical parameters and toxin analysis in plasma and urine. Biol Res 2005; 38(2-3): 197-205.
43. George P, Hegde N. Muscarinic toxicity among family members after consumption of mushrooms. ToxicolInt 2013;20(1):113-5.
44. Ghose AC. Lessons from cholera & Vibrio cholere. Indian J Med Res 2011; 133: 164 – 70.

45. Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, Wood DM. 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. J Med Toxicol 2011; 7(3): 205-12.
46. Gupta A, Jain N, Agrawal A, Khanna A, Gutch M. A fatal case of severe methaemoglobinemia due to nitrobenzene poisoning. BMJ Case Rep. 2011 Oct 4;2011. pii: bcr0720114431. doi: 10.1136/ bcr.07.2011.4431.
47. Hartnoll G, Moore D, Douek D. Near fatal ingestion of oil of cloves. Archives of Disease in Childhood 1993; 69: 392-393.
48. Hakimoğlu S, Dikey İ, Sarı A, Kekeç L, Tuzcu K, Karcıoğlu M. Successful Management of Aluminium Phosphide Poisoning Resulting in Cardiac Arrest. Turkish journal of anaesthesiology and reanimation. 2015; 43(4): 288.
49. He Q, Duan Z, Yu Y, Liu Z, Liu Z, Liang S. The venom gland transcriptome of Latrodectus tredecimguttatus revealed by deep sequencing and cDNA library analysis. PLoS One 2013; 8(11): e81357.
50. Heard K, Palmer R, Zahniser NR. Mechanisms of acute cocaine toxicity. Open Pharmacol J 2008; 2(9): 70-78.
51. Ho PC, Dweik R, Cohen MC. Rapidly reversible cardiomyopathy associated with chronic ipecac ingestion. Clin Cardiol 1998; 21(10): 780-3.
52. Hofer KE, Degrandi C, Müller DM, Zürrer-Härdi U, Wahl S, Rauber-Lüthy C, Ceschi A. Acute toxicity associated with the recreational use of the novel dissociative psychoactive substance methoxphenidine. Clinical Toxicology. 2014; 52(10): 1288-91.
53. Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR. Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies. McGrawHill Medical, New York, 2007.
54. Hori Y, Tanaka T, Fujisawa M, Shimada K. Toxicokinetics of DL-glufosinate enantiomer in human BASTA poisoning. Biol Pharm Bull 2003; 26(4): 540-3.
55. Iannuzzi M, D'Ignazio N, Bressy L, De Sio A. Severe scombroid fish poisoning syndrome requiring aggressive fluid resuscitation in the emergency department: two case reports. Minerva Anestesiol 2007; 73(9): 481-3.
56. Jang DH, Hoffman RS, Nelson LS. Attempted suicide, by mail order: Abrus precatorius. J Med Toxicol 2010; 6(4): 427-30.
57. Jinap S, Hajeb P. Glutamate. Its applications in food and contribution to health. Appetite 2010; 55(1): 1-10.
58. Johns C. Glycyrrhizic acid toxicity caused by consumption of licorice candy cigars. CJEM 2009; 11(1): 94-6.
59. Johns C. Glycyrrhizic acid toxicity caused by consumption of licorice candy cigars. CJEM 2009; 11(1): 94-6.

60. Kade G, Osman A, Antosiewicz S, Wańkowicz Z. Acute kidney failure complicating carbon monoxide poisoning. Anaesthesiol Intensive Ther 2012; 44(2): 89-91.
61. Kaper JB, Morris JGJr, Levine MM. Cholera. ClinMicrobiol Rev 1995; 8(1): 48 -86.
62. Karanović S, George S, Topham E. Don't miss shiitake dermatitis: a case report. Br J Gen Pract. 2014; 64(625): 426-7.
63. Kearney TE, Manoguerra AS, Dunford JV Jr. Chemically induced methemoglobinemiafrom aniline poisoning. West J Med 1984;140(2):282-6.
64. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. Emerg Med J 2001; 18(4): 236-41.
65. Kim DH, Lee HJ. Evaporated liquid nitrogen-induced asphyxia: a case report. J Korean Med Sci 2008; 23(1): 163-5.
66. Kim S, Takeuchi A, Kawasumi Y, Endo Y, Lee H, Kim Y. A Guillain-Barrésyndrome-like neuropathy associated with arsenic exposure. J Occup Health2012;54(4):344-7.
67. Kim SY, Benowitz NL. Poisoning due to class IA antiarrhythmic drugs. Quinidine, procainamide and disopyramide. Drug Saf 1990; 5(6): 393-420.
68. Kizer KW. Domoic Acid Poisoning. WJM 1994; 161(1): 59-60.
69. Koksal A, Baybas S, Sozmen V, Koksal NS, Altunkaynak Y, Dirican A, Mutluay B, Kucukoglu H, Keskinkilic C. Chronic manganese toxicity due to substance abuse in Turkish patients. Neurol India 2012; 60(2): 224-7.
70. Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. CMAJ 2003; 169(3): 209-12.
71. Kumar P, Mahato DK, Kamle M, Mohanta TK, Kang SG. Aflatoxins: a global concern for food safety, human health and their management. Frontiers in microbiology. 2017; 7: 2170.
72. Kuo HY, Hsu CW, Chen JH, Wu YL, Shen YS. Life-threatening episode after ingestion of toad eggs: a case report with literature review. Emergency Medicine Journal. 2007; 24(3): 215-6.
73. Lee CH, Guo YL, Tsai PJ, Chang HY, Chen CR, Chen CW, Hsiue TR. Fatal acute pulmonary oedema after inhalation of fumes from polytetrafluoroethylene (PTFE). Eur Respir J 1997; 10(6): 1408-11.
74. Lee MR. Curare: the South American arrow poison. J R Coll Physicians Edinb 2005;35(1):83-92.
75. Lignocaine, mexiletine and tocainide. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989; 4(6): 412-28.

76. Lim HC, Poulose V, Tan HH. Acute naphthalene poisoning following the non-accidental ingestion of mothballs. Singapore Med J 2009; 50(8): e298-301.
77. Lindane and Organochlorine Poisoning. CALL US...The Official Newsletter of the California Poison Control System 2010; 8 (2).
78. Lopez JG, Leenhardt J, de Haro L . Œdème facial persistant après une piqûre de vive sur le cuir chevelu. Ann Toxicol Anal. 2013; 25(4): 185-186.
79. Lugassy DM, Nelson LS. Case files of the medical toxicology fellowship at the New York City poison control: bromism: forgotten, but not gone. Journal of Medical Toxicology. 2009; 5(3): 151-7.
80. Mahendrakar K, Venkategowda PM, Rao SM, Mutkule DP. Glyphosate surfactant herbicide poisoning and management. Indian J Crit Care Med 2014; 18(5): 328-30.
81. Mao YC, Tsai WJ, Wu ML, Ger J, Deng JF, Yang CC. Acute hemolysis following iodine tincture ingestion. Hum Exp Toxicol 2011; 30(10): 1716-9.
82. Martz W. A lethal ingestion of a household cleaner containing pine oil and isopropanol. J Anal Toxicol 2010; 34(1): 49-52.
83. Mattoo S, Cherry JD. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory InfectionsDue to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies. Clin Microbiol Rev 2005; 18 (2): 326-382.
84. Mechem CC, Giorgi DF. Hallucinogenic Mushroom Toxicity. Emedicine, Medscape, 2014, доступно на: http://emedicine.medscape.com/article/817848-overview#a0101, вебстраницапосећенапоследњипут 7.7.2014.
85. Medical Management Guidelines for Ethylene Oxyde. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, dostupno na: http://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=730&tid=133, veb stranica posećena poslednji put 25.8.2014.
86. Medical Management Guidelines for Formaldehyde (HCHO). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, dostupno na: http://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=216&tid=39 , veb stranica posećena poslednji put 24.8.2014.
87. Meister KK. Poison Ivy. Extension Bulletin E2946, New, November 2006.
88. Merhoff GC, Porter JM. Ergot intoxication: historical review and descriptionof unusual clinical manifestations. Ann Surg 1974;180(5):773-9.
89. Mirakbari SM. Hot charcoal vomitus in aluminum phosphide poisoning-A case report of internal thermal reaction in aluminum phosphide poisoning and review of literature. Indian journal of anaesthesia. 2015; 59(7): 433-6

90. Mohamed F, Gawarammana I, Robertson TA, Roberts MS, Palangasinghe C, Zawahir S, Jayamanne S, Kandasamy J, Eddleston M, Buckley NA, Dawson AH. Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: a neonicotinoid insecticide. PLoS One. 2009 Apr 8;4(4):e5127.

91. Moon JM, Lee BK, Chun BJ. Toxicities of raw Alocasia odora. Human & experimental toxicology. 2011;30(10):1720-3.

92. Morgan PG, Ong SG. First report of byssinosis in Hong Kong. Br J Ind MedФ 1981; 38(3): 290-2.

93. Mucklow ES. Accidental feeding of a dilute antiseptic solution to five babies. Arch Dis Child 1989; 64(7): 1095-6.

94. Ong KL, Tan TH, Cheung WL. Potassium permanganate poisoning-a rare cause of fatal self poisoning. J Accid Emerg Med 1997; 14(1): 43-5.

95. Overview of Gastroenteritis. The Merck Manual – Professional Edition. Available at: http://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinal_disorers/gastroenteritis/overview_of_gastroenteritis.html, poslednji put veb stranica posecena 20.8.2014.

96. Paradichlorobenzene, Technical Fact Sheet. National Pesticide Information Center, Oregon State University and U.S. Environmental Protection Agency, dostupno na: http://npic.orst.edu/factsheets/PDBtech.pdf , veb stranica posećena poslednji put 26.8.2014.

97. Patel S, Wiggins J. Eucalyptus oil poisoning. Arch Dis Child 1980; 55(5): 405-6.

98. Patocka J, WulffKS,MariniPalomequeMV. Dart Poison Frogs and Their Toxins. The ASA Newsletter 1999; 74 (5).

99. Porter RS, Kaplan JL (eds.). The Merck Manual, Professional Edition. Online version, Merck Sharp & Dohme Corp. 2014., dostupno na: http://www.merckmanuals.com/professional/index.html, veb stranica posećena poslednji put 24.8.2014.

100. Pritchett S, Green D, Rossos P. Accidental ingestion of 35% hydrogen peroxide. Can J Gastroenterol 2007; 21(10): 665-7.

101. Ranasinghe P, Dilrukshi SA, Atukorala I, Katulanda P, Gnanathasan A. Exchange transfusion can be life-saving in severe propanil poisoning: a case report. BMC research notes. 2014; 7(1): 700.

102. Ranghino A, Costantini L, Deprado A, Filiberti O, Fontaneto C, Ottone S, Peron M, Ternavasio Cameroni G, Zamponi E, Guida G. A case of acute sodium chlorate self-poisoning successfully treated without conventional therapy. Nephrol Dial Transplant 2006; 21(10): 2971-4.

103. Reese E, Kimbrough RD. Acute toxicity of gasoline and some additives. Environ Health Perspect1993;101Suppl 6:115-31.

104. Rhyee SH, Heard K. Acute barium toxicity from ingestion of "snake" fireworks. J Med Toxicol 2009; 5(4): 209-13.

105.Rodríguez LT, Rodríguez IS, Gutiérrez MM, Paterna MR, López RL, Barriocanal MB. Intoxicación por Spartium junceum (Spanish broom). InAnales de Pediatría 2014; 81(6), e32-e33.

106.Saeed SA, Wilks MF, Coupe M. Acute diquat poisoning with intracerebral bleeding. Postgrad Med J 2001;77(907):329-32.

107.Sahana KS, Rajiv D. Camphor Poisoning. Indian Pediatrics 2012; 49: 841-2.

108.Sarikaya S, Karcioglu O, Ay D, Cetin A, Aktas C, Serinken M. Acute mercurypoisoning: a case report. BMC Emerg Med 2010;10:7.

109.Seak CK, Lin CC, Seak CJ, Hsu TY, Chang CC. A case of black urine and darkskin - cresol poisoning. ClinToxicol (Phila) 2010;48(9):959-60.

110.Sein Anand J, Chwaluk P. Acute intoxication with Tricholoma equestre—clinical course. Przegl Lek 2010; 67(8): 617-8.

111.Seldén A, Jacobson G, Berg P, Axelson O. Hepatocellular carcinoma and exposure to hexachlorobenzene: a case report. Br J Ind Med. 1989;46(2):138–40.

112.Shivanthan MC, Perera H, Jayasinghe S, Karunanayake P, Chang T, RuwanpathiranaS, Jayasinghe N, De Silva Y, Jayaweerabandara D. Hydrogen sulphideinhalationaltoxicity at a petroleum refinery in Sri Lanka: a case series of seven survivorsfollowing an industrial accident and a brief review of medical literature. J Occup Med Toxicol 2013;8(1):9.

113.Skinner CG, Thomas JD, Osterloh JD. Melamine toxicity. Journal of Medical Toxicology. 2010; 6(1): 50-5.

114.Snyman T, Stewart MJ, Steenkamp V. A fatal case of pepper poisoning. Forensic Sci Int 2001; 124(1): 43-6.

115.Sporer KA. Acute Heroin Overdose. Ann Intern Med 1999;130:584-590.

116.Takayasu T, Hayashi T, Ishida Y, Nosaka M, Mizunuma S, Miyashita T, Kawaguchi M, Kimura A, Kondo T. A fatal intoxication from ingestion of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA). J Anal Toxicol 2008; 32(2): 187-91.

117.Thomas JE, Munir JA, McIntyre PZ, Ferguson MA. STEMI in a 24-year-old man after use of a synephrine-containing dietary supplement: a case report and review of the literature. Tex Heart Inst J 2009; 36(6): 586-90.

118.Thomas JE, Munir JA, McIntyre PZ, Ferguson MA. STEMI in a 24-Year-Old Man after Use of a Synephrine-Containing Dietary Supplement A Case Report and Review of the Literature. Texas Heart institute Journal 2009; 36 (6): 586-90.

119.Thwaites CL, Farrar JJ. Preventing and treating tetanus. BMJ 2003; 326(7381): 117-8.

120. Walters JK, Boswell LE, Green MK, Heumann MA, Karam LE, Morrissey BF, WaltzJE. Pyrethrin and pyrethroid illnesses in the Pacific northwest: a five-year review. Public Health Rep 2009;124(1):149-59.
121. Watkins SM, Reich A, Fleming LE, Hammond R. Neurotoxic shellfish poisoning. Mar Drugs 2008; 6(3): 431-55.
122. Weisbord SD, Soule JB, Kimmel PL. Poison on line--acute renal failure caused by oil of wormwood purchased through the Internet. N Engl J Med 1997; 337(12): 825-7.
123. West PL, Lindgren J, Horowitz BZ. Amanita smithiana mushroom ingestion: a case of delayed renal failure and literature review. J Med Toxicol 2009; 5(1): 32-8.
124. Weston CF, Cooper BT, Davies JD, Levine DF. Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. Br Med J (Clin Res Ed) 1987; 295(6591): 183.
125. Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. Am J Clin Nutr 2004; 80(5): 1106-22.
126. Wong A, Greene S, Robinson J. Metal fume fever - a case review of calls made to the Victorian Poisons Information Centre. Aust Fam Physician 2012; 41(3): 141-3.
127. Wong LC, Heimbach MD, Truscott DR, Duncan BD. Boric acid poisoning: report of 11 cases. Can Med Assoc J 1964; 90: 1018-23.
128. Wood D, Webster E, Martinez D, Dargan P, Jones A. Case report: Survival after deliberate strychnine self-poisoning, with toxicokinetic data. Crit Care 2002; 6(5): 456-9.
129. Wood DM, Alsahaf H, Streete P, Dargan PI, Jones AL. Fatality after deliberate ingestion of the pesticide rotenone: a case report. Crit Care 2005; 9(3): R280-4.
130. Wood DM, Berry DJ, Glover G, Eastwood J, Dargan PI. Significant pregabalin toxicity managed with supportive care alone. Journal of medical toxicology. 2010; 6(4): 435-7.
131. Worbs S, Köhler K, Pauly D, Avondet MA, Schaer M, Dorner MB, Dorner BG. Ricinus communis intoxications in human and veterinary medicine-a summary of real cases. Toxins (Basel) 2011; 3(10): 1332-72.
132. Yamano Y, Nakadate T. Three occupationally exposed cases of severe methyl bromide poisoning: accident caused by a gas leak during the fumigation of a folklore museum. J Occup Health 2006; 48(2): 129-33.
133. Yang JC, Liu KL. Coal workers' pneumoconiosis with progressive massive fibrosis. CMAJ 2012; 184(16): E878.
134. Yong YS, Quek LS, Lim EK, Ngo A. A case report of puffer fish poisoning in Singapore. Case Rep Med 2013;2013:206971.